Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. G. Mertens

PSEUDOHYPOPARATHYREOIDISMUS UND FAHR'SCHES SYNDROM (SYMMETRISCHE STAMMGANGLIENVERKALKUNGEN) IN DER NEUROLOGISCHEN DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Josef Maydl

aus Vilshofen / Aunkirchen

Würzburg, den 29. 10. 1980

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. G. Mertens

PSEUDOHYPOPARATHYREOIDISMUS UND FAHR'SCHES SYNDROM (SYMMETRISCHE STAMMGANGLIENVERKALKUNGEN) IN DER NEUROLOGISCHEN DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Josef Maydl
aus Vilshofen / Aunkirchen

Würzburg, den 29. 10. 1980

Referent: Prof. Dr. med. H. G. Mertens

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. D. Dommasch

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinem Vater gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0016

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung und Aufgabenstellung 1

II. Darstellung der Literatur 3

1. Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus 3
1.1. Historischer Abriß 3
1.2. Die Wirkung des Parathormons 5
1.3. Zur Nomenklatur 6
1.4. Pathogenesetheorien des Pseudohypoparathyreoidismus 11
1.5. Die Genetik der Albright'schen hereditären Osteodystrophie 17

2. Das Fahr'sche Syndrom und seine Beziehung zum Pseudohypoparathyreoidismus 20
2.1. Historischer Abriß 20
2.2. Pathologisch-anatomische Befunde 21
2.3. Pathogenese 21
2.4. Ätiologie des Fahr'schen Syndroms 23
2.4.1. Krankheiten mit Parathormon-Störungen 23
2.4.1.1. Pseudohypoparathyreoidismus 24
2.4.1.2. Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus 24
2.4.1.3. Idiopathischer Hypoparathyreoidismus 24
2.4.1.4. Parathyreopriver Hypoparathyreoidismus 25
2.4.2. Sogenannte "familiäre" und "sporadische" Fälle des Fahr'schen Syndroms 25
2.4.3. Andere Krankheiten 27

3. Symptomatik des Pseudohypoparathyreoidismus 27
3.1. Klinik 27

3.1.1. Angeborene Anomalien - Albright'sche hereditäre Osteodystrophie 27
3.1.2. Hypocalcämische Symptome 27
3.1.2.1. Tetanie 27
3.1.2.2. Trophische Störungen 28
3.1.2.3. Katarakt und Zahnschäden 28
3.2. Verkalkungen 28
3.2.1. Weichteilverkalkungen 28
3.2.2. Cerebrale Verkalkungen 29
3.3. Symptome von seiten der cerebralen Verkalkungen - extrapyramidal-motorische Zeichen 29
3.4. Epileptische Anfälle 30
3.5. Psychische Veränderungen 31
3.6. Laborbefunde 31
3.7. Röntgenologische Darstellung 32
3.7.1. Nativ-Röntgen 32
3.7.2. Computer-Tomographie 33

4. Verlauf des Pseudohypoparathyreoidismus 34

5. Diagnostik des Pseudohypoparathyreoidismus 35
5.1. Klinische Hinweise 35
5.2 Röntgenologische Untersuchungen 36
5.2.1. Skelett 36
5.2.2. Schädel 36
5.3. Labor-Untersuchungen 36
5.3.1. Calcium, Phosphat und Parathormon i.S. 36
5.3.2. Urin-Diagnostik - der Ellsworth-Howard-Test 38

III. Eigene Untersuchungen 40

1. Material und Methoden 40

1.1. Patientengut 40
1.2. Labor-Untersuchungen 40
1.3. Durchführung der Belastungstests 41
1.4. Beckenkammbiopsie 42
1.5. Computer-Tomographie 42

2. Falldarstellungen 46
(mit graphischen Darstellungen und Tabellen)
Pat. 1 46
Pat. 2 52
Pat. 3 58
Pat. 4 60
Pat. 5 68
Pat. 6 71
Pat. 7 74
Pat. 8 78
Pat. 9 82
Pat.10 85
Pat.11 89

IV. Diskussion 95

1. Alters- und Geschlechtsverteilung 95
2. Diagnostik 96
2.1. Serumwerte 96
2.1.1. Calcium und Phosphat 96
2.1.2. Parathormon 96
2.2. Der Ellsworth-Howard-Test und die diagnostische Einordnung des PHP als Typ I und Typ II - Bemerkungen zur Pathogenese - 97
2.3. Röntgenbefunde 101
2.4. Knochenbiopsie 102
3. Symptomatologie 103
3.1. Das morphologische Erscheinungsbild - die Albright'sche hereditäre Osteodystrophie - 103

3.2. Neurologische Symptomatik 104
3.2.1. Epilepsie und Tetanie als Leitsymptome 104
3.2.2. Symptome von seiten der cerebralen Verkalkungen 107
3.3. Das Fahr'sche Syndrom 108
3.4. Psychiatrische Symptome 111
4. Gibt es den Pseudo-Pseudo-hypoparathyreoidismus? 112
5. Genetik 114
6. Therapie 115
7. Schlußbemerkung - die Bedeutung der weiteren Abklärung eines Fahr'schen Syndroms - 118
V. Zusammenfassung 119
LITERATURVERZEICHNIS I - XIII

Tabellen: Tabellarische Darstellung von Symptomen und Ergebnissen der 10 PHP-Patienten 43 - 45
Ellsworth-Howard-Tests 92 - 94

I. Einleitung und Aufgabenstellung

Der Pseudohypoparathyreoidismus ist ein Beispiel für eine endokrinologische Erkrankung, bei der eine fehlende Hormonwirkung überwiegend zu neurologisch-psychiatrischen Symptomen führt, die bis zur Gehunfähigkeit, Demenz, ja bis zum Tode reichen können. Der Grund liegt darin, daß das von den Nebenschilddrüsen ausreichend und oft im Überschuß produzierte und sezernierte Parathormon in der Peripherie des Körpers - besonders in Niere und Knochen - nicht oder nicht ausreichend zur Wirkung kommt. Es liegt wahrscheinlich eine Endorganresistenz gegen Parathormon vor.

Mit mindestens 50 % sind symmetrische Stammganglienverkalkungen eine häufige, wichtige und die neurologische Symptomatik wesentlich bestimmende Komplikation des Pseudohypoparathyreoidismus. Diese besondere Verkalkungsart - oft auch als Fahr'sches Syndrom bezeichnet - ist seit über 100 Jahren vor allem im pathologisch-anatomischen Schrifttum bekannt, und damit viel länger als der erstmals 1942 beschriebene Pseudohypoparathyreoidismus.

Die enge Beziehung des Pseudohypoparathyreoidismus zum Fahr'schen Syndrom wurde im Laufe der letzten zwei bis drei Jahrzehnte immer deutlicher offenbar, weswegen die internistisch-endokrinologische Erkrankung Pseudohypoparathyreoidismus mehr und mehr auch in neurologisches Interesse rücken mußte.

Dieser Zusammenhang zweier ursprünglich voreinander unabhängig gesehener Krankheitsbilder soll hier näher aufgezeigt werden.

Ziel dieser Arbeit ist:

1. eine Literaturübersicht zum Pseudohypoparathyreoidismus und zum Fahr'schen Syndrom zu geben mit Sichtung der Theorien zur Pathogenese, der diagnostischen Kriterien und der Beziehungen beider zueinander;
2. an Hand einer Darstellung von 11 eigenen Fällen die vielfältige neurologisch-psychiatrische Symptomatik aufzuzeigen und eine kritische Bewertung der heutigen diagnostischen Möglichkeiten zu geben.

Abkürzungsverzeichnis:

AHO	Albright'sche hereditäre Osteodystrophie
cAMP	cyclisches 3'-5'-Adenosinmonophosphat
CT	Computer-Tomographie
DHCC	Dihydroxycholecalciferol
E-H-T	Ellsworth-Howard-Test
HP	Hypoparathyreoidismus
iHP	idiopathischer Hypoparathyreoidismus
ptHP	parathyreopriver (= postoperativer) Hypoparathyreoidismus
PHP	Pseudohypoparathyreoidismus
PPHP	Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus
PTE	Parathyreoidea-Extrakt
PTH	Parathormon
SSGV	symmetrische Stammganglienverkalkungen

II. Darstellung der Literatur

1. Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus

1.1. Historischer Abriß

Lange nach Erstbeschreibung der Nebenschilddrüsen des Menschen (SANDSTRÖM, 1880) und Entdeckung des Parathormons (PTH) sowie dessen Hypercalcämie erzeugender Eigenschaft (COLLIP, 1925), gelang die Reindarstellung des bovinen PTH (AURBACH, 1959; RASMUSSEN & CRAIG, 1959). Die Wirkung des Hormons auf Niere und Knochen zeigte sich nach Gabe von Parathyreoidea-Extrakt (PTE) im Anstieg des Calcium-Serumspiegels und der Phosphatausscheidung im Urin (ELLSWORTH & HOWARD, 1934; AURBACH, 1959), und umgekehrt im raschen Abfall beider nach Parathyreoidektomie (GREENWALD, 1911; ALBRIGHT & ELLSWORTH, 1929).
Die Aminosäurestruktur des bovinen PTH ist aufgeklärt (BREWER & RONAN, 1970; NIALL et al., 1970), seit kurzer Zeit auch die länger umstrittene Struktur des menschlichen PTH (BREWER et al., 1972; NIALL et al., 1974; KEUTMANN et al., 1978).

Als eigenständige Krankheit wurde der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) erstmals 1942 von ALBRIGHT, BURNETT, SMITH und PARSON beschrieben. Beim Studium von Patienten mit Hypoparathyreoidismus (HP) fielen drei durch besondere skelettäre Veränderungen auf. Neben Hypocalcämie und Hyperphosphatämie hatten sie Minderwuchs, verkürzte Mittelhand- und Mittelfußknochen, ein auffälliges Rundgesicht und waren außerdem geistig retardiert. Der Calciumspiegel normalisierte sich nach mehreren i.m. Injektionen von Parathyreoidea-Extrakt (PTE) nicht, und im Gegensatz zu Gesunden und den Patienten mit HP stieg die Phosphatausscheidung im Urin nach i.v. Gabe von PTE (Test nach ELLSWORTH

& HOWARD, 1934) nicht an. Bioptisch gewonnenes Nebenschilddrüsengewebe einer Patientin war histologisch normal (nach 6-monatiger Dihydrotachysterol-Gabe). Die Autoren schlossen auf eine PTH-Resistenz der Nierentubuli bei genügend oder vermehrt vorhandenem PTH. Ein echter HP mit verminderter PTH-Produktion würde also nur vorgetäuscht, weshalb sie der Krankheit den Namen Pseudohypoparathyreoidismus gaben.

10 Jahre später schilderten ALBRIGHT et al. (1952) einen Mann mit denselben körperlichen und psychischen Auffälligkeiten, aber mit normalen Calcium- und Phosphat-Serumwerten und wahrscheinlich pathologischen, aber nicht sicher verwertbaren Ellsworth-Howard-Test (E-H-T). Da hier eine PTH-Resistenz vorgetäuscht würde, nannten sie diese Krankheit Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (PPHP).

Daß PHP und PPHP wahrscheinlich eine nosologische Einheit bilden, mit dem PPHP als der leichteren Ausprägung, und daß es sich bei beiden um Erbkrankheiten handeln dürfte, wurde später angenommen, nachdem eine größere Zahl familiärer Fälle beobachtet worden war (MANN et al., 1962; SCHWARZ & BAHNER, 1963; SCHWARZ, 1964; HERMANS et al., 1964).

1958 eruierten BRONSKY et al. 40 ihnen als gesichert geltende Fälle an PHP in der Weltliteratur in einer kritischen Übersicht.

Bis heute sind im Schrifttum etwa 250 bis 300 Fälle von PHP veröffentlicht worden (Übersichten: MANN et al., 1962; NORRIS & CUNNINGHAM, 1963; SPECH & OLAH, 1974; STÖGMANN, 1975; WERDER, 1979; Monographie: SCHWARZ, 1964).

In einigen wenigen Fällen wurde das Auftreten einer röntgenologisch sichtbaren Osteitis fibrosa cystica beim PHP gefunden (KOLB & STEINBACH, 1962; BELL et al., 1963; FANCONI et al., 1964). Sie wurde als Ausdruck überschießender PTH-Produktion (sekundärer Hyperparathyreoidismus) gedeutet und war nach längerer Vitamin D-Therapie reversibel. Das seltene Vorkommen einer Osteitis beim PHP wird als Beweis für die zuallermeist vorliegende PTH-Resistenz auch

des Knochens (neben der Niere) gewertet.

Die erste brauchbare Methode radioimmunologischer Art zur Bestimmung von PTH im Blut gaben 1963 BERSON et al. an. Damit konnte die bisher nur durch die Nebenschilddrüsenbiopsie unterstützte Annahme einer gesteigerten PTH-Produktion beim PHP objektiviert werden.

Die intensive Forschungsarbeit auf diesem Sektor hat in den letzten 15 Jahren zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. der Verbesserung des Radioimmunoassays (RIA), so daß heute die quantitative Bestimmung des PTH im Blut in die klinische Routine eingeführt ist (seit etwa Mitte der 70er Jahre);
2. der Entdeckung des Adenylcyclase-cAMP-Systems (second messenger system) als eines allgemeineren Prinzips vieler Hormonwirkungen (Ende der 60er Jahre);
3. der Entdeckung des Calcitonins, das am Knochen antagonistisch zum PTH wirkt (1961);
4. einer neuen Sicht der Vitamin D-Wirkung, die heute als hormonartig betrachtet wird (in diesem Jahrzehnt).

1.2. Die Wirkung des Parathormons

PTH wirkt im Körper an drei verschiedenen Stellen:
- am Knochen ist es für die Herauslösung von Calcium verantwortlich und auf diese Weise am Knochenumbau beteiligt;
- an den Nierentubuli steuert es die Rückresorption von Calcium sowie die Ausscheidung von Phosphat über eine aktive Rückresorptionshemmung;
- am Intestinaltrakt fördert es die Calcium-Resorption neben dem hier wichtigeren Vitamin D.

Die Steuerung der PTH-Sekretion erfolgt über den Calcium-Serumspiegel als negativer Rückkopplungsmechanismus im Sinne eines Regelkreises; ein übergeordnetes Releasing-Hormon ist

bis jetzt nicht bekannt.
PTH ist also - im Zusammenspiel mit Calcitonin und Vitamin D - für die Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase verantwortlich.

PTH ist ein Polypeptid mit 84 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 9500. Die Halbwertszeit im Plasma beträgt bei Mensch und Rind 10 bis 20 Minuten. Nach Sekretion in die Blutbahn erfolgt die sofortige Aufspaltung in ein N-terminales und ein C-terminales Ende sowie in ein kleineres Mittelstück. Die biologische Wirksamkeit hängt von den 34 Aminosäuren des N-terminalen Endes ab. Das C-terminale Fragment ist biologisch wirkungslos, verliert aber nicht die Antigen-Eigenschaft, was für die radioimmunologische Nachweisbarkeit wichtig ist.
Biosynthese und Sekretion werden vor allem von der extrazellulären Calcium-Konzentration geregelt. Der Phosphatspiegel hat nur indirekten Einfluß über den Calciumspiegel.

1.3. Zur Nomenklatur

Das Verständnis und die Vorstellungen über das klinische Erscheinungsbild des PHP haben sich in den letzten 20 Jahren gewandelt. Deshalb seien hier kurz einige grundsätzliche Bemerkungen eingefügt.
ALBRIGHT et al. (1942) beschrieben erstmals den PHP als eine Krankheit, bei der die Nieren gegen PTH resistent sind, woraus eine Hypocalcämie und eine Hyperphosphatämie resultieren. Die Produktion von PTH ist im Gegensatz zum HP ausreichend oder sogar überschießend. ALBRIGHT fand bei seinen Patienten die biochemische Störung stets zusammen mit somatischen Mißbildungen.
Die Vorstellung von der Endorganresistenz der Niere gegen PTH gilt bis heute und ist der rote Faden für das Verständnis und das einigende Band des PHP. Sie ist noch immer nicht

endgültig bewiesen, aber immer wieder untermauert worden. Da die (partielle) PTH-Resistenz der Niere und des Knochens nicht immer zur Hypocalcämie führt, gilt heute der fehlende Anstieg der Phosphat- und/oder der cAMP-Ausscheidung im Urin nach Injektion von PTE als hauptsächliches diagnostisches Kriterium des PHP (ELLSWORTH & HOWARD, 1934; CHASE et al., 1969a).
In den letzten Jahren sind immer mehr Patienten mit dieser PTH-Resistenz beschrieben worden, die keine der typischen somatischen Veränderungen zeigten und manchmal auch nicht hypocalcämisch waren. Aufgrund der biochemischen Befunde müssen diese Patienten dennoch unter den Begriff des PHP eingeordnet werden.

1952 hatten ALBRIGHT et al. über weitere Patienten berichtet, die zwar die somatischen Stigmata des PHP, aber keine biochemischen Veränderungen aufwiesen. Sie nannten dieses Syndrom PPHP.

In der Folge wurden normocalcämische Patienten mit typischen Skelettanomalien bekannt, die in den Belastungstests pathologisch reagierten und nur vorübergehende hypocalcämische Phasen hatten.

MANN et al. (1962) haben vorgeschlagen, PHP und PPHP unter dem Oberbegriff Albright'sche hereditäre Osteodystrophie (AHO) zu vereinigen, da der PPHP nur als eine leichtere Ausprägung derselben Krankheit aufzufassen sei. Dieser Vorschlag ist durch die Berichte über PHP-Patienten ohne somatische Veränderungen überholt. Der Ausdruck AHO zur Bezeichnung der skelettären Mißbildungen hat sich allerdings erhalten. Er umreißt streng genommen kein eigenständiges Krankheitsbild.

Auf dieser Grundlage gibt es theoretisch folgende Unterteilungen des PHP:

PHP mit Hypocalcämie und AHO,
PHP mit Hypocalcämie ohne AHO,
PHP ohne Hypocalcämie mit AHO,
PHP ohne Hypocalcämie ohne AHO,

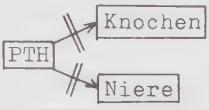
PPHP nur mit AHO erkennbar.

Diese Unterformen sind auch sämtlich in der Literatur beschrieben. Die Nomenklatur wurde allerdings keineswegs einheitlich verwendet. Eine eindeutige Trennung zwischen PPHP und PHP wurde in der älteren Literatur nicht immer durchgeführt. Die dadurch geschaffene Verwirrung findet auch noch in der neuen Literatur ihren Niederschlag.

Die Beschreibung von Patienten mit röntgenologisch sichtbaren, typischen Knochenveränderungen infolge vermehrter PTH-Bildung bei erhaltener Knochensensibilität hat zu so monströsen Wortschöpfungen geführt wie Hypohyperparathyreoidismus (COSTELLO & DENT, 1963), Pseudohypohyperparathyreoidismus (FRAME et al., 1972) oder pseudoidiopathischer Hypoparathyreoidismus (NUSYNOWITZ & KLEIN, 1973).

Eine sinnvolle und allgemein anerkannte Unterscheidung ergibt sich aus der unterschiedlichen Reaktion auf exogenes PTH im EHT. Patienten, bei denen der Anstieg der cAMP-Ausscheidung im Urin ausbleibt, werden als PHP-Typ I bezeichnet. Fehlt bei ausreichender cAMP-Ausscheidung lediglich der Anstieg der Phosphatausscheidung im Urin, spricht man vom PHP-Typ II (DREZNER et al., 1973).

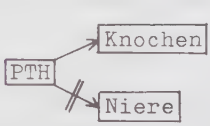
In Tabelle 1 sind die bis heute beschriebenen Unterformen unter Berücksichtigung partieller bzw. kompletter Resistenz von Knochen und/oder Niere aufgeführt. Theoretisch sind in dieser Aufgliederung weitere 27 (!) Formen denkbar.



mit Hypocalcämie, mit AHO

Knochen und Niere nicht ansprechbar

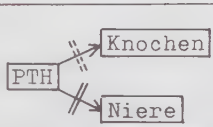
Klassischer PHP
ALBRIGHT et al. (1942)



mit Hypocalcämie, mit AHO

Knochen ansprechbar,
Niere nicht ansprechbar

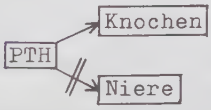
PHP mit Osteitis fibrosa cystica
KOLB und STEINBACH (1962)



mit Hypocalcämie, mit AHO

Restsensibilität des Knochens
Niere nicht ansprechbar

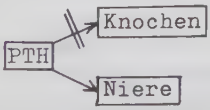
PHP mit Restsensibilität des Knochens, ohne Osteitis fibrosa cystica
McDONALD (1972)



mit Hypocalcämie, ohne AHO

Knochen ansprechbar
Niere nicht ansprechbar

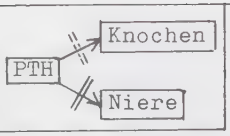
PHP mit Osteitis fibrosa cystica
BELL et al. (1963)
COSTELLO und DENT (1963): "Hypohyperparathyroidism"
CORWIN (1971): "Without clinical stigmata"
FRAME et al. (1972): "Pseudohypohyperparathyroidism"



mit Hypocalcämie, ohne AHO

Knochen nicht ansprechbar,
Niere ansprechbar

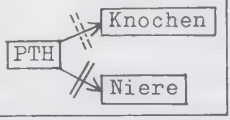
"PHP"
NUSYNOWITZ und KLEIN (1973): "Pseudoidiopathic hypoparathyroidism with ineffective PTH"
METZ et al. (1977): "A case of isolated sceletal resistance"



mit Normocalcämie, ohne AHO

Restsensibilität des Knochens,
Niere nicht ansprechbar

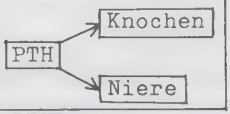
PHP mit Zeichen des skelettären Hyperparathyreoidismus
GERTNER et al. (1978): "With unusual phenotype"



mit Normocalcämie, mit AHO

Restsensibilität des Knochens,
Niere nicht ansprechbar

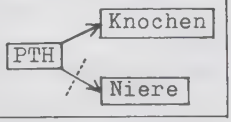
PHP ohne Osteitis fibrosa cystica
BALACHANDER et al. (1975)
DREZNER et al. (1979)



mit Normocalcämie, mit AHO

Knochen und Niere ansprechbar!

PPHP
ALBRIGHT et al. (1952)



mit Normocalcämie, ohne AHO

Knochen ansprechbar
Nierenansprechbarkeit gering
gehemmt

"PPHP"
NYLAND und SKRE (1977): "Unusual type of PPHP with late onset". Hauptsächlich neurologische und psychische Auffälligkeiten.

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der in der Literatur beschriebenen Kombinationsmöglichkeiten von Knochen- und Nierenresistenz auf Parathormon.

1.4. Pathogenesetheorien des PHP

Hypercalcitonismus als Ursache?

Dem naheliegenden Gedanken eines primären Hypercalcitonismus als Ursache des PHP (ALIAPOULIOS et al., 1966; FRANTZ & LEE, 1966; LEE et al., 1968) widerspricht die Erfolglosigkeit einer totalen Thyreoidektomie (SUH et al., 1969).

Defekte Adenylcyclase?

Die Albright'sche Hypothese einer Endorganresistenz der Niere beim PHP wurde durch die Aufklärung eines wichtigen biochemischen Schrittes von CHASE, MELSON und AURBACH (1969a) entscheidend gestützt. Sie beobachteten bei 9 von 14 PHP-Patienten, daß im E-H-T gar keine, bei den übrigen 5 Patienten nur eine geringe Steigerung der cAMP-Ausscheidung im Urin stattfand. Gesunde und Patienten mit HP antworteten mit einer um das Mehrfache erhöhten Ausscheidung. An Ratten hatten die Autoren (CHASE et al., 1969b) gezeigt, daß Parathormon über die Aktivierung der Adenylcyclase wirkt - sowohl in der Niere als auch am Knochen - was dann zu einer intrazellulären Erhöhung des cAMP, dem second messenger, führt. Aus diesen Beobachtungen schließen sie, daß Parathormon über eine einfache Interaktion mit der an die Zellmembran gebundenen Adenylcyclase als Primärakt wirkt.
In Übertragung dieser Ergebnisse auf den PHP wäre folglich bei ihm die metabolische Störung in einer fehlenden oder defekten parathormonsensitiven Adenylcyclase der Niere und des Knochens zu sehen, was durch den fehlenden cAMP-Anstieg auf exogene Parathormonbelastung zum Ausdruck kommt.

Defekt mehr distal?

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen sehen MARCUS et al. (1971) die metabolische Störung auf einer anderen molekularbiologischen Ebene lokalisiert. Sie wiesen autoptisch

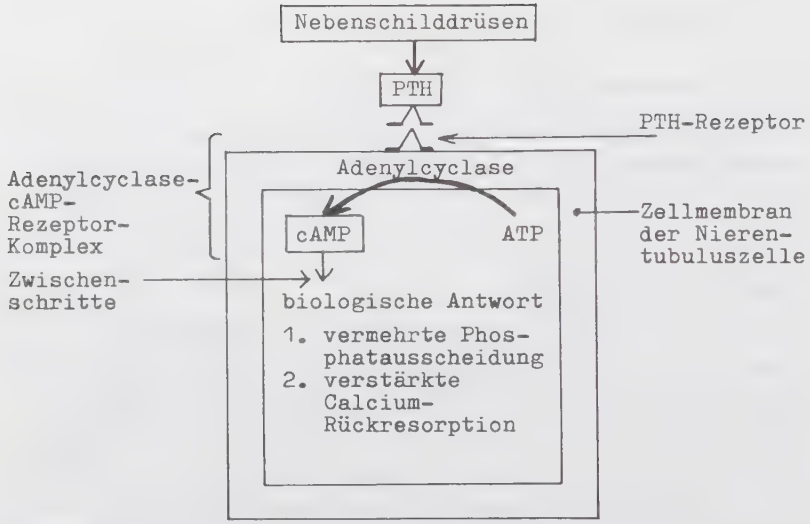


Abb.1: Vereinfachtes Schema zum Wirkungsmechanismus von Parathormon an der Nierentubuluszelle.

A) Test auf Nierenresistenz mit dem Ellsworth-Howard-Test durch i.v. Gabe von PTE (meist 200 E PTH): Bestimmung der cAMP- und Phosphatausscheidung im Urin.
Normal: Starker Anstieg von beiden.

B) Test auf Knochenresistenz mit dem prolongierten PTH-Belastungstest durch regelmäßige i.m. Gabe von PTE (mehrmals täglich) über einige Tage: Messung der Veränderung des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum (zusätzlich wird manchmal die cAMP- und Phosphatausscheidung bestimmt).
Normal: Erhöhung des Calcium-Serumspiegels um mindestens 1 mg% innerhalb von 36 Stunden bei 6-stündlicher Gabe von 200 E PTH (DREZNER et al., 1979).

Tabelle 2: Prinzipien der Testung auf Parathormonresistenz.

in der Niere einer 35-jährigen Frau mit PHP eine parathormonsensitive Adenylcyclase nach. Deshalb müßte bei ihrer Patientin der Defekt nicht in einem veränderten Hormonrezeptor oder einer aus unterschiedlichen Gründen nicht wirksamen Adenylcyclase gesucht werden, sondern distal des Adenylcyclase-Rezeptor-Komplexes.

Diese Vermutung wird durch einen Bericht von DREZNER et al. (1973) über eine weitere Variante des PHP unterstützt. Ihr 22-monatiger, hypocalcämischer Patient mit erhöhten Serumwerten von PTH, aber ohne AHO-Stigmata zeigte im E-H-T einen normalen Anstieg der cAMP-Exkretion im Urin, jedoch keine vermehrte Phosphatausscheidung. Sie nannten diese Form PHP-Typ II, in Abgrenzung zum Typ I, bei dem PTE weder einen ausreichenden Anstieg der Phosphat- noch eine vermehrte cAMP-Ausscheidung ergibt.

Doch Defekt am Parathormon-Rezeptor-Adenylcyclase-Komplex?

In einer vergleichenden in vitro-Untersuchung von Nierenparenchym von Normalpersonen und eines PHP-Patienten stellten DREZNER et al. (1978) später wiederum eine verminderte Aktivität des Parathormon-Rezeptor-Adenylcyclase-Komplexes bei letzterem fest. Da bei Zugabe von Guanosin-5'-Triphosphat eine Normalisierung der Aktivität eintrat, sehen die Autoren den Defekt in einer abnormal geformten Rezeptorstelle zur Anlagerung von ATP am Parathormon-Rezeptor-Adenylcyclase-Komplex. Diese abnormale Rezeptorstelle sei allerdings noch in der Lage, als Ersatz GTP als Co-Enzym anzulagern, weshalb doch noch eine normale Aktivität des Komplexes resultiere.

Intrazellulärer Antwortmechanismus auf cAMP intakt?

Daß der intrazelluläre Antwortmechanismus auf cAMP - zumindest bei ihren drei Patienten - erhalten ist, zeigten BELL et al. (1972): sie verabreichten in einem prolongierten Test ihren PHP-Patienten Dibutyryl-cAMP über drei Tage per infu-

sionem und erreichten damit eine Erhöhung des Calcium- und eine Senkung des Phosphat-Serumspiegels sowie einen starken Anstieg der cAMP- und Phosphatauscheidung im Urin. Dibutyryl-cAMP übernimmt also die Aufgabe von cAMP - aufgrund der engen chemischen Verwandtschaft leicht verständlich - und sorgt für die adäquate zelluläre Antwort, nämlich die Zunahme der Phosphatausscheidung. Die cAMP-Erhöhung erklärt sich aus der direkten Bildung aus Dibutyryl-cAMP.
Wegen des hiermit erwiesenen regelrechten Antwortmechanismus auf cAMP muß bei dieser Art des PHP die metabolische Störung vorher liegen.
Da weiterhin bei prolongierter PTE-Gabe über drei Tage zwar keine Zunahme der cAMP-Ausscheidung, aber eine merklich gesteigerte Phosphatausscheidung und eine Anhebung des erniedrigten Calciumspiegels zu erreichen waren, nehmen BELL et al. an, daß die Niere nur relativ refraktär gegen PTH sei. Wegen der Beeinflußbarkeit des Serum-Calciumspiegels sehen sie auch den Knochen in ihren Fällen nur für partiell refraktär an. Es ist wichtig daraufhinzuweisen, daß alle Patienten länger vor und auch während der Versuche Vitamin D erhielten.

Defektes Parathormon? Antikörper gegen Parathormon?

NUSYNOWITZ und KLEIN (1973) haben die Frage erörtert, ob ein weniger wirksames, aber immunologisch nachweisbares PTH-Molekül verantwortlich ist. Nach STÖGMANN und FISCHER (1975) könne es den Rezeptor blockieren. FISCHER et al. (1977) berichten aber in einer späteren Arbeit, daß sich zirkulierendes PTH beim PHP einerseits und beim sekundären Hyperparathyreoidismus infolge Vitamin D-Mangels andererseits nicht unterscheidet.

Antikörper gegen PTH sind bis jetzt nur bei einem Patienten gefunden worden, der durch häufige Zufuhr von exogenem PTH (bovinem Ursprungs) offenbar sensibilisiert worden war (MELICK et al., 1967).

Schwinden der Parathormonresistenz durch Vitamin D-Therapie?

Ein Schwinden der PTH-Resistenz nach Vitamin D-Therapie hatten schon SUH et al. (1970) beobachtet. Eine prolongierte PTH-Belastung (drei Tage lang 6-stündlich 200 E PTE i.m.) vor Vitamin D-Therapie bei Hypocalcämie ergab keine Erhöhung des Serum-Calciumspiegels und keine Zunahme der Phosphaturie. Nach Vitamin D-Therapie und erreichter Normocalcämie zeigte sich jedoch eine normale Zunahme der Phosphatausscheidung während der PTH-Belastung und eine weitere Erhöhung des Serum-Calciumspiegels über die Norm hinaus, unabhängig von der Calcium-Nahrungszufuhr zu dieser Zeit (1200 mg bzw. 80 mg Calcium/die).
Nach Herstellung der Normocalcämie durch parenterale Calcium-Zufuhr allein vor Vitamin D-Therapie blieb bei PTH-Belastung die Normophosphaturie aus. Die Schlußfolgerung der Autoren: (a) hohe Vitamin D-Dosen normalisieren die Ansprechbarkeit auf PTH; (b) der Knochen muß nach Vitamin D-Therapie zumindest partiell PTH-sensibel geworden sein; (c) unter Vitamin D-Therapie ist der E-H-T zur Diagnose des PHP nicht aussagekräftig. SUH nennt die Normalisierung der Phosphatausscheidung einen "permissiven Vitamin D-Effekt".

Der SUH'schen Beobachtung widersprechen Ergebnisse von RODRIGUEZ et al. (1974). Sie stellten fest, daß allein nach Erreichen der Normocalcämie sowohl nach kurzzeitiger (15-minütiger) als auch nach langzeitiger (4-tägiger) parenteraler Calcium-Zufuhr eine normale renale Antwort in Bezug auf die Phosphatausscheidung bei einem PHP Typ II wiederkehrte. Der ursprünglich erhöhte PTH-Spiegel war nach 4 Tagen im Normbereich. Für den PTH-Spiegel nach 15 Minuten postulieren sie noch erhöhte Werte unter der Annahme, daß eine so schnelle Supprimierbarkeit nicht stattfindet. Deshalb ist ihrer Meinung nach die wieder stimulierbare Phosphatausscheidung nach Calcium-Zufuhr unabhängig vom aktuellen endogenen PTH-Spiegel.

STÖGMANN & FISCHER (1975) haben ebenfalls ein Schwinden der PTH-Resistenz nach Vitamin D-Therapie im E-H-T im Sinne einer wieder stimulierbaren Phosphatausscheidung beobachtet. Die PTH-Resistenz der Niere ist ihrer Meinung nach unabhängig von der Hypocalcämie, da auch Patienten mit HP (vor der Vitamin D-Therapie) trotz Hypocalcämie mit einer starken Erhöhung der Phosphaturie reagieren. Sie stellten beim PHP vielmehr ein schrittweises Wiederkehren der Nierensensibilität mit fallendem endogenem PTH-Spiegel fest. Ähnlich äußerten schon früher RASMUSSEN et al. (1961) die Vermutung, daß ein schon unter maximaler endogener PTH-Stimulation stehender Patient nicht mehr auf exogenes PTH reagiert.

Sind Hypocalcämie und Nichtansprechbarkeit des Knochens beim PHP eine Folge von zu wenig 1,25-Dihydroxycholecalciferol?

In letzter Zeit wurde gelegentlich über Patienten mit PHP berichtet, die zwar erhöhte Serum-PTH-Spiegel sowie subnormale cAMP-Ausscheidung im E-H-T zeigten, aber normocalcämisch waren (BALACHANDER et al., 1975; GERTNER et al. 1978; WERDER et al., 1978; DREZNER et al., 1979).
Bei einem dieser Fälle wurde ein normaler Spiegel von 1,25-DHCC festgestellt (DREZNER et al., 1979). In einigen anderen PHP-Fällen mit Hypocalcämie war hingegen ein abnorm niedriger 1,25-DHCC-Serumspiegel aufgefallen (DREZNER et al., 1976a). Durch Gabe von 1,25-DHCC konnte hier Normocalcämie erreicht werden. (KOOH et al., 1975; SINHA et al., 1977). Wie oben ausgeführt, wurde auch schon früher durch Vitamin D_2-Therapie eine normale calcämische Antwort im prolongierten PTH-Test herbeigeführt (SUH et al., 1970; STÖGMANN & FISCHER, 1975).

Aus diesen Beobachtungen ziehen DREZNER et al. (1979) für den PHP den Schluß, daß im Gegensatz zur angeborenen Nierenresistenz die Knochenresistenz gegen PTH eine Folge der

fehlenden Hydroxylierung von 25-HCC an Stellung 1 zum 1,25-DHCC sei. Die Knochenresistenz sei daher erworben. Beim normocalcämischen PHP bestehe also ein normaler Vitamin D_3-Metabolismus, beim hypocalcämischen PHP ein defekter. Eine Normocalcämie lasse demzufolge eine normale Knochenansprechbarkeit vermuten oder zumindest eine partielle Sensibilität der skelettären Adenylcyclase auf PTH (BALACHANDER et al., 1975).

Daß es eine isolierte Knochenresistenz auch ohne gleichzeitige Nierenresistenz gebe, leiten METZ et al. (1977) aus ihren Befunden bei einem Patienten mit Hypocalcämie, erhöhtem Serum-PTH-Spiegel und normaler renaler Antwort im E-H-T (Phosphat- und cAMP-Ausscheidung) ab. Auch dieser Patient zeigte einen stark erniedrigten 1,25-DHCC-Serum-Wert, der sich wie die Hypocalcämie nach Gabe von 1,25-DHCC normalisierte. Gleichzeitig kehrte die zuvor fehlende calcämische Antwort auf PTH (prolongierter Test) zur Norm zurück.

Diese Ergebnisse unterstützen eher die DREZNER'sche Vermutung, daß ein 1,25-DHCC-Mangel die Knochenresistenz beim PHP bewirkt.

Auf dem Gebiet der PTH-Resistenz wird intensiv geforscht, sodaß wohl in naher Zukunft ein besseres Verständnis des PHP erreicht werden kann und viele noch offene Fragen beantwortet werden.

1.5. Die Genetik der AHO

Daß der PHP ein angeborenes Leiden ist, wird allgemein akzeptiert. Die wenigen in der Literatur erschienenen Berichte über größere Sippschaften beziehen sich fast ausschließlich auf den mit den Zeichen der AHO verknüpften PHP. Seit neuester Zeit weiß man aber, daß der PHP

häufiger ohne diese morphologischen Stigmata auftritt. Genau genommen beschreiben die Literaturberichte den Erbgang der AHO. Die Erforschung der Familienanamnese beruhte meist auf der Erfassung äußerer Merkmale, oft nur einzelner. Eine spezifische Testung erfolgte größtenteils nicht. Zu berücksichtigen ist auch die nicht immer einheitlich verwendete Nomenklatur AHO, PHP, PPHP. Die Beobachtung: PHP in der Jugend oder Kindheit, PPHP in der Erwachsenenzeit ist nur möglich, wenn der PHP mit der AHO verknüpft auftritt. Ein PPHP ohne somatische Veränderungen widerspricht der ALBRIGHT'schen Definition und ist außerdem, da er keinerlei klinisch faßbare Störungen des PTH-Stoffwechsels besitzen soll, theoretisch gar nicht diagnostizierbar. Zu völliger Verwirrung führt deshalb der Versuch von NYLAND und SKRE (1977), ihre Patienten ohne somatische Veränderungen unter dem PPHP einzuordnen.

In 157 Literaturfällen finden SPECH und OLAH (1974) bei 57 % familiäres Auftreten (als PPHP-PHP, PPHP-PPHP, PHP-PPHP, PHP-PHP), und vermuten in den 43 % von sogenannten sporadischen Fällen eine hohe Dunkelziffer.

Über den Erbgang herrscht keine Einigkeit. Akzeptiert wird von fast allen Autoren, daß er dominant sein muß, weil häufig Eltern und Kinder erkranken und daß wegen der vielen Einzelbeobachtungen unregelmäßige Dominanz vorliegen muß (SCHWARZ & BAHNER, 1963). Für einen x-chromosomalen Erbgang (MANN et al., 1962; SCHWARZ, 1964) spricht darüberhinaus noch folgendes: Frauen leiden fast doppelt so häufig an PHP wie Männer (BRONSKY et al., 1958; SCHWARZ, 1964; SPECH & OLAH, 1974); eine Vater-Sohn-Übertragung, die eine x-chromosomale Gen-Weitergabe ausschließt, ist recht zweifelhaft.

Letzteres wollen allerdings WEINBERG und STONE (1971) gesehen haben. Der betroffene 31-monatige Sohn wies aber als einziges Merkmal nur Weichteilverkalkungen auf. Eine PTH-Belastung wurde bei keinem der 4 Familienmitglieder durchgeführt.

Der große Stammbaum von HERMANS et al. (1964) enthält nur Fälle von PPHP, wobei einmal eine Vater-Sohn-Übertragung angenommen werden könnte. Vater und Sohn hatten allerdings lediglich Brachymetacarpie- und -tarsie gemeinsam, was in bezug auf den verstorbenen Vater nur anamnestisch zu erfahren war.

Eine autosomal dominante Vererbung halten KINARD et al. (1979) für wahrscheinlich. In einer Familie mit 6 Töchtern waren 4 an PHP erkrankt und der Vater wegen einer Brachymetacarpie wahrscheinlich an PPHP. Mutter und Vater zeigten im E-H-T normale cAMP-Ausscheidung, drei der Töchter eine subnormale. Die vierte Tochter hatte eine subnormale Phosphatausscheidung, cAMP wurde nicht bestimmt. Alle 4 betroffenen Töchter zeigten eindeutige Zeichen der AHO. Die zwei gesunden Töchter wurden zwar nicht im E-H-T untersucht, unterschieden sich jedoch schon rein klinisch eindeutig und auffallend von den übrigen und hatten außerdem normale Kinder. Bei einem x-chromosomal dominanten Erbgang müßten nach KINARD et al. (1979) alle Töchter erkrankt sein - auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Penetranz. Sie sind der Meinung, daß mit einem autosomal dominanten Erbgang ihre Beobachtungen besser erklärt werden können.

Wegen der nicht seltenen Fälle von PHP und PPHP bei Kindern ohne erkrankte Eltern muß man nach CEDERBAUM und LIPPE auch (1974) eine autosomal rezessive Vererbung für möglich halten. und in die Überlegungen miteinbeziehen.

Diese Ausführungen zeigen, daß über den Erbgang des PHP Unklarheit herrscht. Der Grund ist, daß für entscheidende Schlußfolgerungen oft nur Vermutungen die Basis bilden. Denn ob z. B. in der KINARD'schen Familie der Vater wirklich an PPHP erkrankt ist - und das ist die entscheidende Frage für den Erbgang - mag wahrscheinlich sein, sicher ist es jedenfalls nicht.

So bleibt abzuwarten, bis eine größere Sippschaft mit den modernen diagnostischen Möglichkeiten völlig durchuntersucht ist.

2. Das Fahr'sche Syndrom und seine Beziehung zum Pseudohypoparathyreoidismus

2.1. Historischer Abriß

Obwohl die symmetrischen Stammganglienverkalkungen (SSGV) hauptsächlich im deutschen Sprachraum nach FAHR (1931) benannt sind, war nicht dieser der Erstbeschreiber. Schon 1850 hat sie DELACOUR sehr exakt bei einem 81-jährigen Mann beschrieben und auf frühere Beobachtungen verwiesen. Von VIRCHOW (1854) stammt der nicht ganz treffende Ausdruck "Kalkmetastasen", sein Satz "Die Schnittfläche sieht wie ein schlecht rasierter Bart aus" wurde berühmt.
BAMBERGER (1855) gebraucht den Ausdruck "Hirnsteine" bei einer verstorbenen Frau, die geistig retardiert war und nächtliche Anfälle hatte.
PICK (1902) fiel zuerst ein Zusammenhang zur Tetanie auf.
SPATZ (1922) sprach von "Pseudokalk" und wollte damit darauf hinweisen, daß keineswegs Calcium der ausschließliche oder vorherrschende Bestandteil ist. Er entdeckte auch zuerst den besonderen Eisenreichtum der Ablagerungen.

Im Röntgenbild eines Verstorbenen fiel als Erstem FRAENKEL (1908) diese Verkalkungsart auf. Das neurologische Interesse erwachte nach eingehenderen röntgenologischen Beschreibungen Ende der 30er Jahre (FRITSCHE, 1935; KASANIN & CRANK, 1935).
Kurz darauf wurden die Verkalkungen bei Patienten mit iHP (EATON et al., 1939) und drei Jahre nach der Erstbeschreibung des PHP auch bei einem solchen Fall (SPRAGUE et al., 1945) nachgewiesen.

Die Pathologie der SSGV ist seitdem in einer Fülle von Einzelarbeiten und Übersichten beschrieben worden (VOLLAND, 1940; LÖWENTHAL, 1948; BOCHNIK, 1950 und 1953; ERBSLÖH & BOCHNIK, 1958; BRUYN et al., 1964; MÜLLER, 1965; LÖWENTHAL & BRUYN, 1968; JUNG, 1971; BARWICH & WENDENBURG, 1973; BARWICH, 1976).

2.2. Pathologisch-anatomische Befunde

Mit dem Begriff Fahr'sches Syndrom bzw. SSGV ist eine ganz bestimmte Art von Verkalkung des ZNS gemeint, die sich allein, aber eindeutig durch ihre Topographie von allen anderen Verkalkungen des Hirngewebes unterscheidet, wie sie bei einer Vielzahl von Krankheiten bekannt sind. Die perivaskulären, nicht-arteriosklerotischen, bilateral-symmetrischen Verkalkungen betreffen nicht nur die Stammganglien (Pallidum, Putamen, Centrum semiovale, Nucleus caudatus), sondern auch das Kleinhirn, bevorzugt den Nucleus dentatus und manchmal sogar die tiefen Windungen des Cortex. Es ist also hauptsächlich die graue Substanz betroffen, obwohl auch ein Übergreifen auf die weiße Substanz möglich ist (LÖWENTHAL & BRUYN, 1968). Die Verkalkungen sind im allgemeinen perivaskulär lokalisiert, aber gelegentlich auch in der Media und Adventitia kleinerer Gefäße zu finden. Um die Gefäße entstehen konzentrische, perlenartige Ablagerungen, die konfluieren und zusammenhängende Verkalkungen bis hin zu richtigen Hirnsteinen ausbilden können. Die Neuronen im Verkalkungsgebiet bleiben funktionsfähig, seltener werden sie durch Einmauerung zerstört.

2.3. Pathogenese

Die eigentliche Verkalkung, d. h. die Einlagerung von Hydroxylapatit, ist ein sekundärer Vorgang, dem eine Hyalinisierung und Ablagerung kolloidaler Substanzen um

kleinere arterielle Gefäße vorausgeht. Dieser Prozeß wurde von SPATZ (1922) Pseudokalkbildung genannt.
Die eigentliche Pathogenese der Pseudokalk- und Kalkbildung ist nicht bekannt, obwohl man den Vorgang der sekundären Verkalkung einer organischen Matrix schon lange kennt (WEIMANN, 1922; OSTERTAG, 1922; MEYER, 1933; VOLLAND, 1940). Das Vorkommen allein von Pseudokalk in den extrapyramidalen Kernen ohne faßbare Störung wird als physiologisch angesehen (JUNG, 1971), da Pseudokalk auch bei Gesunden, Säuglingen und sogar Embryonen gefunden wurde (SANDRITTER, 1951).

Nach LIEBALDT und DESCALZO (1963) kommt ganz allgemein der Gefäßpermeabilität, dem Intermediärstoffwechsel, der endokrinen Situation, der Gefäßarchitektur und dem Eisengehalt der entsprechenden Hirnareale eine wichtige Bedeutung für die Entstehung der Verkalkungen zu. Die grundlegende Störung sehen schon sie im Calciumstoffwechsel. Sie beobachteten bei Ratten nach Entfernung der Schild- und Nebenschilddrüsen einen signifikanten Calciumanstieg im Cortex um 18 %, im Dienzephalon um 26 % und im Kleinhirn um 90 %.

Heute weiß man, daß die Krankheiten mit zu wenig (iHP und ptHP) oder nicht wirksamen (PHP) Parathormon den allermeisten Fällen von SSGV zugrunde liegen (BARWICH, 1976). Der Hypocalcämie und der Hyperphosphatämie muß deshalb eine entscheidende Rolle in der Verkalkungsentstehung zukommen. Rein chemisch kann man sich die Kalkbildung als Ausfällung von Calciumphosphat-Salzen in die organische Matrix (den Pseudokalk) hinein bei Überschreiten des Löslichkeitsproduktes $Ca^{++} \times PO_4^{3-}$ vorstellen.

Nach SCHWARZ (1964) und GUSEO et al. (1975) ist die Hyperphosphatämie bedeutsamer für die Entstehung der Verkalkungen als die Hypocalcämie. Durch gesteigerte Permeation von phosphatreichem Serum könne die kritische Konzentration überschritten werden. Auffällig ist auch, daß die spezielle Lokalisation der SSGV der Verteilung der alkalischen Phosphatase im Gehirn entspricht (MILNE, 1951).

Neben den vorherrschenden Mineralien Calcium, Phosphat und Eisen wurden in letzter Zeit auch Zink, Aluminium und Magnesium in erhöhter Konzentration in den Kalkablagerungen nachgewiesen (DUCKETT et al., 1977; KOZIK & KULCZYCKI, 1978). Die letzten drei Elemente sind eine Rarität in anderen Hirnverkalkungen. Eine so hohe Zinkkonzentration wurde auch noch nie im Hirngewebe gefunden. Von Zink weiß man aus der Petrolchemie, daß es eine sehr hohe Potenz zur Steinbildung besitzt. GUSEO et al. (1975) meinen, daß der erhöhte Metallgehalt der Stammganglien die Bevorzugung der Pseudokalkablagerungen dort erklärt.
Während man früher saure Mucopolysaccharide für einen Hauptbestandteil des Pseudokalks hielt (JELLINGER & SUMMER, 1960; LÖWENTHAL & BRUYN, 1968), können SMEYERS-VERBEKE et al. (1975), mit modernsten analytischen Verfahren, solche nicht nachweisen, allerdings sehr viel Protein, wahrscheinlich in Form von Polysaccharid-Protein-Komplexen.

2.4. Ätiologie des Fahr'schen Syndroms

2.4.1. Krankheiten mit Parathormon-Störungen

Dazu gehören der iHP, der ptHP, der PHP und der PPHP. LÖWENTHAL und BRUYN (1968) schätzen, daß in mindestens 70 bis 80 % aller Fälle von Fahr'schem Syndrom, die in der Literatur berichtet wurden, Calcium- und Phosphatstoffwechselstörungen zugrunde liegen. Noch weiter geht BARWICH (1976). Seiner Meinung nach kommt das Fahr'sche Syndrom möglicherweise ausschließlich bei diesen genannten endokrinologischen Erkrankungen vor. Schon BENNETT et al. (1959) können in einer Literaturübersicht bis 1957 bei 58 von 88 (=66 %) Fällen von Fahr'schem Syndrom, einschließlich 10 eigener, Calciumstoffwechselstörungen ausfindig machen: und zwar in 48 % den iHP, in 2 % den ptHP und in 16 % den PHP. Zu dieser Zeit war weder eine PTH-Bestimmung im Blut möglich, noch das second messenger System bekannt.

2.4.1.1. Pseudohypoparathyreoidismus

Aus Tabelle 3 ist zu erkennen, daß man bisher mit dem Röntgenbild in fast 50 % der PHP-Fälle ein Fahr'sches Syndrom feststellen konnte. Mit der computer-tomographischen Untersuchung wird sich, wie weiter unten ausgeführt wird, zeigen, daß ein erheblich größerer Anteil der PHP-Patienten als Komplikation das Fahr'sche Syndrom aufweist.

	PHP-Fälle	davon mit Fahr'schem Syndrom	%
BRONSKY et al.(1958)	40	19	48
BENNETT et al.(1959)	31	14	45
DANOWSKI et al.(1960)	61	26	42
SCHWARZ (1964)	97	29	30
SPECH & OLAH (1974)	148	67	45

Tabelle 3: röntgenologisch erfaßte Inzidenz des Fahr'schen Syndroms (SSGV) als Komplikation des PHP in der Literatur.

2.4.1.2. Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus

Beim PPHP treten röntgenologisch sichtbare SSGV erheblich seltener auf, was dafür spricht, daß Hypocalcämie und Hyperphosphatämie für deren Entstehung sehr wichtig sind. DANOWSKI et al. (1960) stellten nur bei 2 von 33 PPHP-Fällen ein Fahr'sches Syndrom fest. SCHWARZ (1964) fand in seiner Literaturübersicht von 44 PPHP-Patienten kein einziges. Die Abgrenzung PHP/PPHP ist allerdings in der Vergangenheit nicht immer konsequent erfolgt.

2.4.1.3. Idiopathischer Hypoparathyreoidismus

Auch hier liegt die Häufigkeit des Fahr'schen Syndroms bei röntgenologischer Diagnosestellung ähnlich wie beim PHP bei etwa 50 %, obwohl die Angaben schwanken (siehe Tab. 4). MUENTER und WHISNANT (1968) finden in ihrem eigenen Krankengut der Jahre 1935 bis 1966 unter 38 Fällen von SSGV 14 Patienten mit HP (ohne genauere Aufschlüsselung).

Bei 14 weiteren Patienten ergab sich kein Hinweis auf eine neurologische oder hypocalcämisch bedingte Störung.

	iHP-Fälle	davon mit Fahr'schem Syndrom	%
CHAPTAL et al.(1959)	104	31	30
BENNETT et al.(1959)	75	40	53
DANOWSKI et al.(1960)	93	20	22

Tabelle 4: röntgenologisch erfaßte Inzidenz des Fahr'schen Syndroms (SSGV) als Komplikation des iHP in der Literatur.

2.4.1.4. Parathyreopriver (postoperativer) Hypoparathyreoidismus

SSGV beim ptHP sind bisher als sehr seltene Komplikation angesehen worden (BENNETT et al., 1959; DANOWSKI et al., 1960). In einer neuen Untersuchung können jetzt FORMAN et al. (1980) bei 5 ihrer 9 Patienten mit Hilfe der Computer-Tomographie SSGV nachweisen, wobei das Röntgenbild nur in einem einzigen Fall solche anzeigte. Nach Meinung der Autoren ist eine mindestens 5-jährige Dauer der Hypocalcämie erforderlich, ehe in der CT die Verkalkungen sichtbar werden. Andererseits führen sie einen Patienten an, der 20 Jahre hypoparathyreot gewesen sei bei immer normalen Calciumwerten und keine SSGV entwickelt habe.
Nach FORMANs Beobachtung muß auch beim ptHP mit einer mindestens 50 %-igen Rate an SSGV gerechnet werden.

2.4.2. Sogenannte "familiäre" und "sporadische" Fälle des Fahr'schen Syndroms

In der älteren, aber auch in der neueren Literatur ist immer wieder über symmetrische Basalganglienverkalkungen unter diesen Bezeichnungen berichtet und dafür eine nosologische Einheit postuliert worden. Bei diesen Fällen ist aber die Abgrenzung zum PHP und PPHP hin meist nicht aus-

reichend erfolgt (LÖWENTHAL & BRUYN, 1968; BARWICH, 1976). Sie war auch wegen der beschränkten diagnostischen Möglichkeiten oft gar nicht durchführbar.

In einer extensiven Literaturübersicht, die so gut wie alle bis dahin publizierten Fälle von sogenannten familiären Basalganglienverkalkungen erfaßt, konnte trotzdem schon BRUYN (1964) für fast alle eine Beziehung zum HP, PHP und PPHP herstellen. Für die wenigen übrigen hält er eine nosologische Einheit für möglich.

Bei den Fällen von FRITZSCHE (1935) und STROBOS et al. (1957) gibt es Hinweise auf einen PPHP, SCHAFROTH (1958) beschreibt seine Fälle aus drei Generationen, die sich über sechs Generationen hinziehen klinisch und labormäßig zu ungenau. Einer zeigt die typischen Kennzeichen der AHO. Die Fälle von MATTHEWS (1957) und PALUBISKAS und DAVIES (1959a) haben eine ungenügende Phosphatausscheidung im E-H-T und sind somit auf einen PHP verdächtig, ebenso die zwei in dieser Hinsicht untersuchten Fälle von insgesamt fünf der von ROBERTS (1959) berichteten, von denen einer zusätzlich noch hypocalcämisch war.

Unter den neueren Berichten zeigen drei der vier Patienten von PERNHAUPT et al. (1974) deutliche Hypocalcämie. Eine weitere Abklärung im E-H-T und durch PTH-Bestimmung erfolgte nicht. Von den neun normocalcämischen und klinisch unauffälligen Patienten von BOLLER und BOLLER (1974) wurde nur einer in endokrinologischer Hinsicht abgeklärt, der einen normalen E-H-T bot. Die zwei von CARACENI et al. (1974) beschriebenen Brüder waren zwar klinisch und labormäßig unauffällig, eine Bestimmung der cAMP-Ausscheidung und der PTH-Konzentration erfolgte jedoch nicht.

Sehr viele Fälle dieser Gruppe sind also stark verdächtig auf PTH-Störungen, die wenigen restlichen können kaum als nosologische Einheit behandelt werden, solange sie nicht mit den heutigen diagnostischen Möglichkeiten (cAMP-Ausscheidung, PTH-Bestimmung) untersucht sind (AURBACH et al., 1970).

2.4.3. Andere Krankheiten

SSGV sind bei einer Reihe von hirnorganischen Krankheiten als nicht abgeklärte Zufallsbefunde, oft erst während der Autopsie, gefunden worden (ERBSLÖH & BOCHNIK, 1958).

In neuerer Zeit werden mit der CT auch beim Kearns-Syndrom SSGV entdeckt (SEIGEL et al., 1979).
Ebenso sind sie im Kindesalter als Folge von Chemotherapie und Ganzhirnbestrahlung maligner Erkrankungen aufgetreten ("mineralizing microangiopathy"; FLAMENT-DURAND et al., 1975; McINTOSH et al., 1977).

3. Symptomatik des Pseudohypoparathyreoidismus

3.1. Klinik

3.1.1. Angeborene Anomalien - Albright'sche hereditäre Osteodystrophie

Dazu zählen die morphologischen Kennzeichen Minderwuchs, Rundgesicht, Brachymetacarpie- und -tarsie, Brachyphalangie und Weichteilverkalkungen, die schon ALBRIGHT et al. (1942 und 1952) beschrieben hat und die in deutlicher Ausprägung als pathognomonisch für den PHP bzw. beweisend für den PPHP gelten. Der Minderwuchs ist meist proportioniert, Brachymetacarpie und -tarsie fallen aspektmäßig leicht auf, da besonders die Strahlen I, IV, V betroffen sind, weshalb ein unübliches Aussehen der Hände und Füße resultiert. Zusätzlich wirken die Hände kurz und tatzenartig.

3.1.2. Hypocalcämische Symptome

3.1.2.1. Tetanie

Die Tetanie ist das Leitsymptom des PHP. Das Syndrom der neuromuskulären Übererregbarkeit ist nicht an eine aktuell gemessene Hypocalcämie gebunden und kann durch die verschiedensten äußeren und seelischen Ereignisse ausgelöst werden. Die

leichteste Form, die latente Tetanie, läßt sich häufig mit dem Chvostek'schen und Trousseau'schen Zeichen fassen. Der tetanische sensomotorische Anfall - mit oder ohne Vorankündigung wie Angst und Parästhesien - beginnt mit tonischen Kontraktionen der Hand- und Fußmuskeln (Carpo-Pedalspasmen) und kann auch die proximale Arm- und Beinmuskulatur erfassen, begleitet von Parästhesien. Die Anfälle dauern Sekunden bis Stunden und können sich häufig mit kurzem Intervall wiederholen. Die schwerste Erscheinung ist der epileptische Anfall im Rahmen einer Tetanie, der sich klinisch und im EEG in nichts von einem genuinen epileptischen Anfall unterscheidet.

3.1.2.2. Trophische Störungen

Davon sind Haare, Nägel und Haut betroffen. Es handelt sich um spröde und rauhe Haare, diffusen Haarausfall, rissige, brüchige und unregelmäßig geformte Nägel, sowie um trockene und schuppende Haut, ekzematöse Hauterscheinungen und häufig Juckreiz. Ihr Auftreten ist nicht obligatorisch, aber recht typisch.

3.1.2.3. Katarakt und Zahnschäden

Sie sind häufig und typisch sowie eindeutig Folge der Hypocalcämie. Sie können schon in der Kindheit auftreten. Der Schweregrad reicht bis zum Zahnausfall und praktischer Erblindung. Zahnschäden und Schmelzdefekte treten nur auf, wenn die Hypocalcämie schon während des Wachstumsalters bestanden hat.

3.2. Verkalkungen

3.2.1. Weichteilverkalkungen

Sie bieten sich in Form kleiner, meist subcutan, peri- oder intratendinös gelegener Knötchen dar, die man tastet

oder häufiger im Röntgenbild sieht. Auch eine plattenförmige subcutane Ausbreitung kommt vor.

3.2.2. Cerebrale Verkalkungen (Fahr'sches Syndrom)

Mit dem konventionellen Schädelröntgenbild nachweisbare SSGV werden beim PHP in etwa 50 % gefunden. Mit Einsatz der CT wird sich eine größere Häufigkeit finden (siehe Diagnostik).

3.3. Symptome von seiten der cerebralen Verkalkungen - extrapyramidal-motorische Zeichen

Erst nachdem sich herausgestellt hatte, daß die SSGV eine sehr häufige und wichtige Begleiterscheinung sowohl des HP (EATON et al., 1939; CAMP, 1947) als auch des PHP sind (SPRAGUE et al., 1945; ALEXANDER & TUCKER, 1949; BRONSKY et al., 1958), ließ sich ein großer Teil der vielfältigen neurologischen Symptome dieser Krankheiten der Dysfunktion oder Zerstörung der Basalganglien zuordnen (FRAME, 1976). EPS-Zeichen stellen sich allerdings seltener ein, als von der Pathoanatomie her zu erwarten wäre, nach LÖWENTHAL und BRUYN (1968) in etwa 30 % der Fälle von SSGV. Umgekehrt gibt es eine gestörte Basalganglienfunktion, ohne daß Verkalkungen röntgenologisch nachweisbar wären: FRAME (1965) findet solche nach über 20-jähriger Krankheitsdauer beim ptHP bei drei Patienten, von denen nur zwei Verkalkungen hatten. Die Begründung dafür ist wohl: 1. die Tatsache, daß Neuronen nicht unmittelbar geschädigt werden und trotz der Verkalkung des umgebenden Hirngewebes noch lange Zeit funktionsfähig bleiben können; 2. die Möglichkeit, daß röntgenologisch nicht sichtbare Pseudokalk- und Kalkablagerungen trotzdem Störungen verursachen können. Insgesamt gesehen stehen die im Röntgenbild erscheinenden Verkalkungen nur in lockerem Bezug zum klinisch-neurologischen Bild (LÖWENTHAL & BRUYN, 1968; BARWICH, 1976).

Nach einem Bericht von MUENTER & WHISNANT (1968) hatten unter 38 Patienten mit SSGV 22 neurologische Ausfälle, 10 davon (= 25 %) speziell extrapyramidale Symptome. Diese Autoren sind auch die einzigen, die Angaben über die Frage der Reversibilität machen: der neurologische Defekt war bei ihren Patienten irreversibel, wenn kein hypoparathyreoter Grund zu eruieren war, während sich nach Vitamin D-Therapie der Patienten mit HP deren Störungen zurückbildeten. Ihrer Ansicht nach entwickelt sich die neurologische Störung hauptsächlich zu Beginn des Ablagerungsprozesses im Nervengewebe und nur noch selten nach erwiesener Verkalkung, wie sie aus Nachbeobachtungen schließen.

Es gibt also viele parkinsonartige Symptome. Im einzelnen kommen vor: Rigor, Akinese, Hyperkinese, Muskelhypotonus, choreiforme, athetotische und Pulsions-Phänomene. Der Dysarthrie, in 48 von 147 Fällen beobachtet, wird eine etwas herausgehobene Bedeutung zugemessen (BRUYN, 1964; LÖWENTHAL & BRUYN, 1968). Sie soll in einem direkten Zusammenhang mit der bilateralen Putamendegeneration stehen, mit verstärkter Ausprägung bei zusätzlichen cerebellaren Zeichen. Eine Paraparese bei massivem Befall der inneren Kapsel kommt gelegentlich vor. Ataxie und Koordinationsstörungen können ein solches Ausmaß annehmen, daß der Patient bis zur Gehunfähigkeit beeinträchtig ist.

3.4. Epileptische Anfälle

Sie sind eines der häufigsten Symptome.

	Anzahl der Fälle an	epilept. Anfälle bei (%)	SSGV bei(%)
BRONSKY et al.(1958)	40 PHP	65	48
BENNETT et al.(1959)	77 SSGV	61	100
SPECH & OLAH (1974)	114 PHP	59	45

Tabelle 5: Häufigkeit epileptischer Anfälle beim PHP und bei SSGV (röntgenologisch) in der Literatur.

Cerebrale Anfälle bedeuten also nicht notwendig (röntgenolo-

gisch sichtbare) cerebrale Verkalkungen; das umgekehrte gilt allerdings auch. Die Schwere der Epilepsie reicht vom focalen Jackson-Anfall bis zum Grand mal-Status.
Inwieweit ein epileptischer Anfall auch ohne Hypocalcämie im Rahmen der SSGV allein vorkommen kann, muß offen bleiben, ist aber unwahrscheinlich.

3.5. Psychische Veränderungen

Sie sind im Sinne von Bleulers endokrinem Psychosyndrom bei chronischer Hypocalcämie häufiger als früher vermutet (WILLIAMS, 1971; COURVOISIER & FISCHER, 1978). Da Calcium für die Nervenfunktion eine überragende Rolle spielt, ist dies nicht überraschend (KATZMAN & PAPPIUS, 1973). In mehreren eingehenden Untersuchungen (SIMPSON, 1952; DENKO & KAELBLING, 1962; RITTER et al., 1970) ist ein breites Spektrum psychischer Veränderungen und eine Häufigkeit bis zu 60 % beschrieben worden.
Bei leichter Ausprägung sind die Patienten ängstlich, reizbar und unausgeglichen. Neurotische Verhaltensweisen können auftreten. In schweren Fällen kommt es zum Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit bis zur Demenz hin. Apathie, Verwirrtheitszustände, psychotische Bilder im Sinne von Schizophrenie und manisch-depressive Entwicklungen sind ebenfalls beschrieben. Bei schweren Störungen schon in der Kindheit entsteht Oligophrenie.
Vitamin D-Therapie bessert viele dieser Zustände; die Prognose ist beim iHP und ptHP günstiger als beim PHP und PPHP (DENKO & KAELBLING, 1962).

3.6. Laborbefunde

Hypocalcämie und Hyperphosphatämie bilden das klassische Syndrom des PHP (allerdings auch des HP), normale Nierenfunktion vorausgesetzt. Oft sind sie erst nach längerer Beobachtungsdauer und häufigen Bestimmungen zu fassen, da es normocalcämische Phasen des PHP gibt (siehe Pathogenese).

Typischerweise ist die Parathormonkonzentration im Blut erhöht, sie kann aber auch über längere Phasen normal sein, besonders bei normocalcämischen Intervallen.
Die cAMP-Ausscheidung im Urin ist als Basiswert meist erniedrigt, gelegentlich auch erhöht (PHP-Typ II). Im E-H-T sind nach exogener Parathormonbelastung weder cAMP- noch Phosphatausscheidung im Urin stimulierbar (PHP-Typ I) oder nur die Phosphatausscheidung (PHP-Typ II).
Beim PPHP sind diese Laborbefunde alle normal, einige Autoren berichten gelegentlich über eine eingeschränkte Phosphatausscheidung im E-H-T.

3.7. Röntgenologische Darstellung

3.7.1. Nativ-Röntgen

Die der eigentlichen Verkalkung vorausgehende Hyalinisierung und Pseudokalk-Bildung ist röntgenologisch nicht zu erfassen. Erst nachdem durch Einlagerung von Hydroxylapatit eine starke Dichteerhöhung erreicht ist, kommen die SSGV auf dem Röntgenbild zur Darstellung. Die Verkalkung kann von den oben beschriebenen Prädelektionsorten auf die innere Kapsel, die zwischen Nucleus caudatus und Putamen liegt, übergreifen und dabei streifenförmig erscheinen (BARWICH & WENDENBURG, 1973; PALUBINSKAS & DAVIES, 1959b). In seltenen Fällen sind auch die graue Substanz des Cortex in den Windungstälern und das periventrikuläre Marklager betroffen. Die Verkalkungsstrukturen variieren von unzusammenhängenden, punktförmigen Verschattungen bis zu ausgedehnten konfluierten Herden. Die Dichte ist unterschiedlich. Obwohl sie meist streng bilateral symmetrisch sind, gibt es manchmal eine leicht asymmetrische Verteilung. Im a.p.-Bild kann sich ein V-förmiges Bild der klassischen Kerncalcinose ergeben. Im seitlichen Strahlengang stellt sich der Nucleus caudatus in seiner langgezogenen, bogenförmigen Gestalt dar, wenn er ganz betroffen ist.

Manchmal sieht man davon radiär nach oben ausgehende Streifen, die typische Corona (DINKEL, 1967). Im seitlichen Bild sind wegen der Übereinanderprojektion der Herde die Verkalkungen eher zu sehen als im a.p.-Bild. Eine tomographische Aufnahme kann zur Verdeutlichung beitragen (Zusammenfassung bei: PARNITZKE, 1961; DINKEL, 1967).

3.7.2. Computer-Tomographie

Mit der Einführung der CT haben sich für den Nachweis endokranieller Verkalkungen neue Möglichkeiten eröffnet. Mit der CT werden Verkalkungen erfaßt, die im Röntgenbild nicht zu erkennen sind (BECKER et al., 1977; GALLENKAMP et al., 1978), bis herab zu kleinsten Strukturen. Im Röntgenbild kommen nur Strukturen mit hohen Absorptionswerten zur Darstellung, während die CT geringste Absorptionsunterschiede feststellt. Trotzdem hängt die Überlegenheit der CT auch von Ort und Art des verkalkten Hirngewebes ab. Beim Corpus pineale z.B. ist die Überlegenheit gegenüber dem Röntgenbild gering, eine Plexus chorioideus-Verkalkung wird 4 mal häufiger nachgewiesen (BECKER et al., 1977). Grundsätzlich ist mit der CT auch eine erheblich bessere anatomische Zuordnung möglich. Weiter läßt sich die Kalkdichte quantitativ messen, was für eine Verlaufsbeobachtung wichtig ist.

Im einzelnen finden KECK et al. (1978) bei 6 HP-Patienten mit der CT SSGV, mit dem Röntgenbild nur bei einem. Ähnlich berichten FORMAN et al. (1980), so daß sich für die SSGV ein Überlegenheitsfaktor von etwa 6:1 ergibt.

Die bessere anatomische Zuordnung ermöglicht eine engere Beziehung zum klinischen Bild. GALLENKAMP et al. (1978) konnten angeblich bei ihrem Patienten die klinisch-neurologischen Symptome "zwanglos" in Bezug zu den betroffenen anatomischen Strukturen setzen. Es soll aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß ein röntgenologisch erfaßtes Fahr'sches Syndrom keineswegs neurologische Ausfälle zur Folge haben muß (MUENTER & WHISNANT, 1968).

4. Verlauf des Pseudohypoparathyreoidismus

Der PHP kann in jedem Lebensalter manifest werden, bevorzugt aber in den ersten zwei bis drei Lebensjahrzehnten. 57 der 97 SCHWARZ'schen Fälle (1964) waren unter 17 Jahre alt, während 31 seiner 44 als PPHP bezeichneten Patienten über 17 Jahre alt waren. BRONSKY et al. (1958) datieren den Beginn der Erkrankung an PHP in 39 ihrer 40 Fälle vor das 20. Lebensjahr, in 27 sogar vor das 10.Lj., mit einem durchschnittlichen Erkrankungsbeginn von etwa 8,5 Jahren. Bis zur Diagnosestellung vergingen im Mittel 9 bis 12 Jahre. BENNETT et al. (1959) teilen ihre 31 PHP-Fälle auf in 14 mit und 17 ohne SSGV und finden bei ersteren ein Durchschnittsalter von 25, bei letzteren von 17 Jahren, wobei zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erstere zu 36 % unter 20 Jahre alt waren, letztere zu 67 %. Dann hatte erstere Gruppe eine Symptomdauer von 19 Jahren und letztere von 13 Jahren hinter sich. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch SCHWARZ. Daraus ist zu schließen, daß SSGV erst nach längerem Krankheitsverlauf auftreten.
Nach LÖWENTHAL und BRUYN (1968) beginnt die Verkalkung etwa zwischen dem 9. und 12. Lj.. Beim Nachweis (röntgenologisch) der SSGV sind in einer Aufstellung von BENNETT et al. (1959) 13 % der Patienten bis zu 10 Jahre, 50 % zwischen 10 und 30 Jahre und 37 % über 30 Jahre alt.
Eine Rückbildung der SSGV ist unseres Wissens nach in der Literatur nicht berichtet worden. Wohl aber können sich neurologische und psychiatrische Symptome durch Vitamin D-Therapie teilweise oder sogar völlig zurückbilden (MUENTER & WHISNANT, 1968). Insgesamt gesehen verläuft die Erkrankung schleichend und ist ohne Vitamin D-Therapie langsam progredient. Es muß auch spontane Rückbildungen geben: Eine Hypocalcämie in der Kindheit kann sich später normalisieren. Deshalb könne ein PHP in eine PPHP übergehen (MANN et al., 1962; SCHWARZ, 1964). Eine akute Entgleisung der Calciumhomöostase kann es geben; sie ist bei extremer Hypocalcämie lebensgefährlich.

5. Diagnostik des Pseudohypoparathyreoidismus

5.1. Klinische Hinweise

Die typischen morphologischen Stigmata der AHO (Minderwuchs, Brachymetacarpie- und tarsie, auffallendes Rundgesicht) sollten an einen PHP oder PPHP denken lassen. Ist der Patient zusätzlich oligophren, ist die Diagnose wahrscheinlich.

Stark verdächtig auf längere hypocalcämische Zustände sind Katarakt und Zahnschäden (Schmelzdefekte), sowie trophische Störungen der Haut und Hautanhangsgebilde.

Die neurologische Symptomatik des PHP ist bunt. Tetanische und epileptische Anfälle sind das Leitsymptom. Vor allem in der Kindheit kann ein PHP leicht mit einer Epilepsie verwechselt werden (JOST & STRAUB, 1972; MONN et al., 1976; WERDER, 1979), was fatale Folgen haben kann. Deshalb ist nach und möglichst auch während jedem Anfall eine genaue Abklärung der Calcium-Situation nötig.
Häufig sind extrapyramidale Zeichen im Sinne eines Parkinson-Syndroms oder Hyperkinesen, choreiforme und athetotische Bewegungen, sowie ataktische Gangstörungen. Die Dysarthrie - ein nicht seltenes Symptom - soll ein Hinweis auf Befall der Basalganglien sein (LÖWENTHAL & BRUYN, 1968). Pyramidenbahnzeichen und Koordinationsstörungen sind selten stark ausgeprägt, jedoch oft nachweisbar.

Häufig sind auch psychopathologische Syndrome wie erhöhte Reizbarkeit, Nervosität und "Psychasthenie". Geistige Retardiertheit, Oligophrenie, Persönlichkeitsabbau und psychotische Entgleisungen jeder Art, besonders während akuter Krankheitsphasen, sind nicht selten anzutreffen (RITTER et al., 1970).
Neben der klinischen Untersuchung ist die genaue Erhebung der Familienanamnese sehr Wichtig, vor allem die Fahndung nach körperlichen Mißbildungen, Tetanie und Epilepsie.

5.2. Röntgenologische Untersuchungen

5.2.1. Skelett

Skelettäre Mißbildungen sind häufig und vielfältig (STEINBACH & YOUNG, 1966; SCHAAF et al., 1966; STÖGMANN & OSER, 1974): kurze Extremitäten, Brachymetacarpie und -tarsie, Brachyphalangie, Kompaktaverdickungen der Hand- und Fußknochen sowie der Schädelkalotte. Diese Veränderungen sind zum größten Teil Ausdruck einer generalisierten Ossifikationsstörung und angeboren. Seltener findet man allgemeine Osteoporose, Genu valgum und skelettäre Hinweise auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus wie Osteitis fibrosa cystica und subperiostale Resorptionszonen.

5.2.2. Schädel

SSGV sind - wie oben ausführlich dargestellt - eine sehr wichtige und häufige Komplikation des PHP (50 %) und selten des PPHP. Sie lassen sich im Röntgenbild bei ausgeprägten Fällen, oder viel früher und besser in der CT nachweisen. Es gibt kein neurologisches Zeichen, das sicher auf ihr Vorhandensein hinweist. SSGV werden in der Neurologie meist zufällig oder in der Abklärung eines anderen Verdachtes entdeckt. Das soll Anlaß sein, mit weiteren diagnostischen Maßnahmen nach PTH-Störungen zu fahnden, die den SSGV in den allermeisten Fällen zugrunde liegen. Bei Verdacht auf einen HP oder PHP wegen anderer Hinweise sollte umgekehrt eine Schädelaufnahme angefertigt werden, besser wäre eine computer-tomographische Untersuchung.

5.3. Labor-Untersuchungen

5.3.1. Calcium, Phosphat und Parathormon im Serum

Die typische Konstellation des PHP ist Hypocalcämie mit Hyperphosphatämie. Bei gleichzeitiger Erhöhung der PTH-Konzentration ist die Diagnose PHP sicher, wenn ein sekundärer Hyperparathyreoidismus anderer Art ausgeschlossen ist, wie

er bei Niereninsuffizienz, Vitamin D-resistenter Rachitis und anderen Calcium-Resorptionsstörungen aus dem Darm vorkommt (BINSWANGER & FISCHER, 1978).
Da der PHP phasenweise verlaufen kann mit Normocalcämie im Intervall (SCHWARZ, 1964; BALACHANDER et al., 1975; RITTER et al., 1970; WERDER, 1979), ist zur Erfassung der Hypocalcämie oft eine längere Beobachtung mit vielen Kontrollen nötig. Der Phosphatspiegel bewegt sich meist nicht sehr stark über der Norm oder liegt im oberen Normbereich, ist aber auch ohne Hypocalcämie gelegentlich erhöht. Phosphat wird mit der Molybdänblau-Methode bestimmt, Calcium mit dem Atomabsorptionsspektrophotometer, dem nicht ganz so genauen Flammenphotometer, oder colorimetrisch mit Kresolphthalein.

Schon eine geringe Erhöhung der PTH-Konzentration erlaubt die Unterscheidung ~~die Unterscheidung~~ des PHP von einem echten HP mit PTH-Mangel (HESCH & HEHRMANN, 1977). PTH ist besonders bei Hypocalcämie erhöht und kann sich normalisieren, wenn die Hypocalcämie durch Vitamin D-Therapie (STÖGMANN & FISCHER, 1975; WERDER et al., 1978) oder durch Calcium-Infusionen (RODRIGUEZ et al., 1974) beseitigt ist. Durch eine erhöhte PTH-Produktion kann u.U. vom Körper eine Normocalcämie hergestellt werden (BINSWANGER & FISCHER,1978; WERDER et al., 1978; GERTNER et al., 1978).
PTH ist beim PHP nicht so stark erhöht wie beim primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus anderer Genese, wo es auf über das 5-fache gesteigert sein kann.
Die PTH-Bestimmung erfolgt radioimmunologisch mit bovinen Antisera (HESCH & HEHRMANN, 1977). Es wird das biologisch nicht wirksame, aber längerlebige C-terminale Ende bestimmt. Die PTH-Bestimmung ist heute noch eine recht aufwendige Untersuchung und wird erst von einigen wenigen Zentren verläßlich durchgeführt. Da außerdem von den Untersuchungsstellen oft verschiedene Antisera verwendet werden, ist ein Vergleich deren Meßergebnisse nur bedingt möglich.

5.3.2. Urin-Diagnostik - der Ellsworth-Howard-Test

Calcium- und Phosphatausscheidung im 24 Std.-Urin sind (bei Hypocalcämie und Hyperphosphatämie) typischerweise deutlich herabgesetzt, ebenso die cAMP-Ausscheidung, die beim PHP Typ II auch leicht erhöht sein kann.
Auf der Phosphatausscheidung beruht der Ellsworth-Howard-Test (ELLSWORTH & HOWARD, 1934), mit dem ALBRIGHT (1942) den PHP vom HP abtrennen konnte. Zur Ausführung des E-H-T wird dem Patienten eine bestimmte Menge standardisiertes bovines PTH (meist 200 E) i.v. in wenigen Minuten verabreicht und die stündliche Phosphatausscheidung im Urin vorher und nachher bestimmt. Beim Gesunden und noch mehr bei Krankheiten mit echtem PTH-Mangel (iHP, ptHP) kommt es wegen der aktiven Rückresorptionshemmung des PTH auf Phosphat an der Nierentubuluszelle zu einem starken Anstieg der Phosphatausscheidung. Patienten mit PHP zeigen diesen Anstieg nicht oder nur in geringem Maße, als Ausdruck ihrer Endorganresistenz der Niere auf PTH.
Bis zur Entdeckung der verminderten cAMP-Ausscheidung beim PHP (CHASE et al., 1969a) war der E-H-T der entscheidende Test zur Diagnostik des PHP. Deshalb ist immer wieder versucht worden, mit dem Test eine exakte Grenze zwischen dem PHP einerseits und Gesunden und dem HP andrerseits zu ziehen, was aber wegen der großen Überlappung nicht gelungen ist. So gibt BRONSKY (1958) in seiner großen Untersuchung einen maximalen Phosphatanstieg (nach 200 E PTH) von 90 % beim PHP (Streubreite 20-350 % !), von 230 % bei Gesunden (Streubreite 90-1150 %) und von 450 % beim iHP (Streubreite 120-1320 %) an, gemessen in mg Phosphat pro Stunde. Dies ist wiederholt bestätigt worden (DREZNER et al., 1973; WERDER et al., 1978).
SCHMIDT-GAYK (1976) fordert für Gesunde einen Anstieg um den Faktor 5-6 (bei 200 E PTH; in mg Phosphat pro Stunde), BARTELHEIMER (1973) von 5-6-fach für Gesunde, 10-fach für den iHP und unter 1-2-fach für den PHP.

Häufig wird auch die Phosphat-Clearance auf die Kreatinin-Clearance bezogen und der Anstieg dieses Quotienten (Phosph.-Clear./Kreat.-Clear.) bestimmt. Hier geben DAMBACHER et al. (1969) für Gesunde einen Faktor von 2-4, für den HP von 5-10 und für den PHP von unter 2 an (nach 200 E PTH).
In letzter Zeit wurde jedoch gezeigt, daß der fehlende phosphaturische Effekt von PTH beim PHP hauptsächlich im Zustand der Hypocalcämie besteht und nach Normalisierung des Calciumspiegels durch Vitamin D-Therapie (SUH et al., 1970; STÖGMANN, 1975) oder nach Calcium-Infusionen (RODRIGUEZ et al., 1974) normale Verhältnisse wiederkehren können.

Das biochemische Hauptkriterium für den PHP ist heute der fehlende cAMP-Anstieg im Urin (unter dem gleichen Testablauf wie beim E-H-T). Gesunde und Patienten mit HP reagieren auf Zufuhr von PTH mit einem starken Anstieg. Im einzelnen geben LILIENFELD-TOAL et al. (1974) für Gesunde einen Mittelwert des maximalen Anstiegs von 15-fach an, TAYLOR et al (1970) von 20-fach, YAMADA et al. (1979) von 20-fach bei Gesunden und keinen beim PHP unter Hypocalcämie, nach Normalisierung des Calciumspiegels jedoch von bis zu 8-fach (jeweils nach 200 E PTH). Die Entdecker (CHASE et al., 1969a; AURBACH et al., 1970) haben bei Gesunden einen Faktor von 5-10-fach gefunden, was LILIENFELD-TOAL mit einem weniger potenten PTH erklärt.
In den selteneren Fällen eines PHP Typ II kommt es zu einem normalen cAMP-Anstieg bei fehlendem Anstieg der Phosphatausscheidung.
Beim E-H-T muß die Potenz einer Charge immer an einer Kontrollperson getestet werden, außer sie erweist sich bei der Testperson selber als wirksam (cAMP-Ausscheidung).
Für den PPHP ist ein normaler E-H-T zu erwarten, da er nach ursprünglicher Definition und allgemeinem Verständnis keine PTH-Resistenz aufweisen soll.

III. Eigene Untersuchungen

1. Material und Methoden

1.1. Patientengut

Im Folgenden werden die Diagnostik und der Krankheitsverlauf von 11 Patienten dargestellt. Es handelt sich um 10 Fälle mit Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) und einen Fall mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus (iHP).
9 dieser Patienten wurden der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg in den letzten 5 Jahren wegen verschiedener neurologischer und/oder psychiatrischer Symptome zugewiesen.
4 dieser Patienten wurden gemeinsam mit der Medizinischen Universitätsklinik betreut (Pat. 3, 7, 9 und 11).
Die Falldarstellung von Pat. 10, der in einer auswärtigen Klinik aufgesucht wurde, beruht auf unserer klinischen Untersuchung und der Auswertung der auswärtigen Krankengeschichten.

1.2. Laboruntersuchungen

Calciumbestimmung im Serum:
Sie erfolgte colorimetrisch im Autoanalyser (AA) mit Kresolphtalein oder mit dem Flammenphotometer.
Normbereich: 2,15 - 2,65 mMol/l bzw. 8,5 - 10,5 mg%.

Phosphatbestimmung:
Sie erfolgte im Serum und im Urin mit der Molybdänblau-Methode.
Normbereich: 2,5 - 4,5 mg%.

Mit dem Autoanalyser (AA) wurden im Serum weiterhin bestimmt: Natrium, Kalium, Eisen, Kupfer, Magnesium, Albumin, Gesamteiweiß, LDH, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Glucose, Harnstoff-N, Harnsäure, Kreatinin, Triglyceride.

Parathormonbestimmung im Serum:
Sie erfolgte radioimmunologisch; erfaßt wurde das C-terminale Ende. Sie wurde vorgenommen am klinisch-chemischen

Labor der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg (Dr. Schmidt-Gayk), am RIA-Labor Dr. med. Limbach Heidelberg und bei Bioscientia Mainz. Da die Normbereiche infolge verschiedener Antiseren auch vom selben Labor nicht immer gleich angegeben wurden, sind diese bei den einzelnen Patienten jeweils angeführt. Die Normbereiche der Heidelberger Werte waren bis Ende 1979 2 - 30 pMol/l, ab 1980 2 - 40 pMol/l. Zwischendurch wurde der Normbereich kurze Zeit mit 2 - 120 pMol/l angegeben.

Cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP) im Urin

Die Bestimmung erfolgte ebenfalls radioimmunologisch am klinisch-chemischen Labor der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg (Dr.Schmidt-Gayk) und im RIA-Labor Dr. med. Limbach Heidelberg.
Normbereich: Basisausscheidung im Urin 300 - 500 uMol/Mol Kreatinin.

1.3. Durchführung der Belastungstests

Kyle-Test (Calciuminfusionstest):
Zwischen 21 und 24 Uhr wurden dem Patienten 10 mg/kg Calcium als Calciumgluconolactobionat in 5%-iger Lävuloselösung infundiert. Es wurde die Phosphat-Clearance zwischen 8 und 10 Uhr des Tages der Infusion und des folgenden Tages bestimmt und miteinander verglichen (KYLE et.al., 1962).
Norm: Abfall der Phosphat-Clearance um mindestens 50 % infolge Suppression der PTH-Produktion.

Ellsworth-Howard-Test (PTH-Belastung):
Zwischen 7 und 16 Uhr wurde bei dem seit 24 Uhr des Vortages und während des ganzen Versuches nüchternen Patienten stündlich Urin gesammelt. Nach drei Kontrollperioden erfolgte um 10 Uhr die i.v. Injektion von 200 USP-Einheiten Parathormon. Zur Aufrechterhaltung eines regelmäßigen Harnflusses bekamen die Patienten pro Stunde ca. 0,3 Liter Tee zu trinken. Im Urin wurden Phosphat, Kreatinin und cAMP bestimmt sowie um 10 Uhr und um 16 Uhr im Serum Calcium, Phosphat

und Kreatinin (Prinzip nach ELLSWORTH & HOWARD, 1934; CHASE et al., 1969a; DAMBACHER et al., 1969; LILIENFELD-TOAL et al., 1974).
Norm: Starker Anstieg der Phosphat- und cAMP-Ausscheidung (siehe Seite 38 und 39).
Als Parathormon wurde standardisierter Nebenschilddrüsen-Extrakt der Firma Hormonchemie München (Parathorm^{R}) verwendet (1ml = 100 USP-Einheiten PTH). Die Wirksamkeit einer Charge wurde an Kontrollpersonen getestet.

1.4.Beckenkammbiopsie

Sie wurde bei 4 Patienten an der hiesigen Medizinischen Universitätsklinik durchgeführt und von Prof. Dr. Burkhardt, Abteilung für Knochenmarksdiagnostik, Medizinische Klinik Innenstadt, München, beurteilt. Bei Fall 10 erfolgte die Knochenentnahme an der Medizinischen Universitätsklinik Ulm und wurde von Prof. Dr. Delling, Pathologisches Institut des Universitätskrankenhauses Eppendorf, Hamburg, beurteilt, welcher auch die Biopsie von Fall 7 begutachtete.

1.5. Computer-Tomographie

Die computer-tomographischen Untersuchungen wurden an der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Würzburg (Leiter der Abteilung: Prof. Dr. Nadjmi) vorgenommen (EMI-Scanner CT1010).

	Geschlecht	Alter bei Diagnose	Krankheitsbeginn	Körpergröße (cm)	Brachymetacarpie	Brachymetatarsie	Rundgesicht	trophische Störungen	Zahnschäden	Katarakt	Weichteilverkalkungen	cerebrale Verkalkungen	
												Röntgenbild	Computer-Tomographie
Pat. 1, M. E.	w	25	10	158	+	-	+	-	-	-	-	(+)	+
Pat. 2, S. R.	m	45	40	173	-	-	-	+	-	-	+	+	+
Pat. 3, E. E.	w	26	5	170	-	-	+	+	+	+	-	-	+
Pat. 4, St.H.	w	32	fK	144	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Pat. 5, B. H.	m	38	12	158	-	-	+	-	-	-	-	-	(+)
Pat. 6, J. J.	m	57	54	165	-	-	-	+	+	(+)	-	-	+
Pat. 7, L. E.	w	22	7	162	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Pat. 8, S. L.	w	58	40	156	-	+	-	+	-	(+)	-	-	+
Pat. 9, W.Ch.	w	16	G	137	+	+	-	+	+	-	-	-	**
Pat.10, N. R.	m	14	14	185	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 6 a: Morphologische und radiologische Symptome der 10 PHP-Patienten. Abkürzungen und Zeichen: w weiblich; m männlich; + vorhanden; (+) angedeutet; - fehlt; G Geburt; fK frühe Kindheit; * autoptisch gesicherte Pseudokalkablagerungen.

	Tetanie	Epilepsie	psychisch auffällig	Intelligenz-Minderung	Hirnnerven-Zeichen	Parkinson-Syndrom	spastische Zeichen	Ataxie	Dysarthrie	andere Kleinhirn-Z.
Pat. 1, M. E.	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+
Pat. 2, S. R.	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Pat. 3, E. E.	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Pat. 4, St.H.	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Pat. 5, B. H.	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Pat. 6, J. J.	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
Pat. 7, L. E.	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
Pat. 8, S. L.	+	?	+	-	+	-	-	-	-	+
Pat. 9, W.Ch.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Pat.10, N. R.	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-

Tabelle 6b: Neurologische Symptome der 10 PHP-Patienten.
+ vorhanden; - fehlt; ? nicht eindeutig gesichert.

	Hypocalcämie	Hyperphosphatämie	PTH-Erhöhung i.S.	E-H-T		unnormaler Kyle-Test	Knochenhistologie: gesteigerter Umsatz	familiäre Belastung
				ungenügender cAMP-Anstieg	ungenügender Phosphatanstieg			
Pat. 1, M. E.	+	+	+	+	+	-	o	(+)
Pat. 2, S. R.	+	+	+	+	+	+	+	+
Pat. 3, E. E.	+	+	+	+	+	o	+	+
Pat. 4, St.H.	+	+	+	+	+	+	o	+
Pat. 5, B. H.	+	+	-	+	-*	+	o	(+)
Pat. 6, J. J.	+	-	+	+	+	-	o	-
Pat. 7, L. E.	+	+	+	+	+	+	+	+
Pat. 8, S. L.	+	-	-	-	+	+	+*	-
Pat. 9, W.Ch.	+	+	o	o	o	o	o	+
Pat.10, N. R.	+	+	+	o	o	o	+	-

Tabelle 6c: Labordaten, Ellsworth-Howard-Test (E-H-T), Knochenhistologie und familiäre Belastung bei den 10 PHP-Patienten. + vorhanden; - fehlt; (+) wahrscheinlich; o Untersuchung nicht gemacht; * nach kurz wieder begonnener Vitamin D-Therapie; * nach 1 Jahr Vitamin D-Therapie bei normalen Serumverhältnissen.

2. Falldarstellungen

Patientin 1, M.E., geb. 1952
Diagnose: PHP Typ I.

Stationär: 9.2. - 22.2.77 und 26.9. - 2.10.78
häufige ambulante Behandlungen, zuletzt Frühjahr 1980

1. Anlaß der Untersuchung: Grand-Mal-Anfall bei Hypocalcämie, Verdacht auf zarte Verkalkungen im Nativröntgenbild des Schädels.

2. Anamnese: Frühkindliche Entwicklung unauffällig. Im Alter von 10 Jahren 1. anfallsartiges Geschehen mit Aura und postiktaler Verwirrung; Diagnose der behandelnden auswärtigen Universitäts-Kinderklinik: hypocalcämische Tetanie; keine weitere Abklärung erfolgt. Seit dem 15. Lj. dysmenorrhoische Beschwerden. Schulbildung: mittlere Reife, heute als Organistin tätig. Die Patientin hat nie ein Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit bemerkt. Wohlbefinden, bis am 29.1.77 ein 2. epileptischer Anfall auftrat (mit Aura, Zungenbiß, postiktaler Verwirrtheit für mehrere Stunden). Erstbehandlung in Psychiatrischer Universitätsklinik, dann Verlegung zur weiteren Abklärung zu uns (mit "Verdacht auf cerebrale Raumforderung"). Am Tag des Anfalls wurde vom Hausarzt ein stark erniedrigter Calcium-Serumwert von 1,3 mMol/l gemessen.

3. Familienanamnese: Vater mehrfach in nervenärztlicher Behandlung gewesen wegen Depressionen und Schlafstörungen, sonst angeblich gesund gewesen, keine tetanischen Anfälle; verübte Suicid. Mutter wurde untersucht: 57 Jahre, 158 cm/ 62 kg, nie ernstlich krank gewesen; Röntgen Hände und Füße unauffällig, keine cerebralen Verkalkungen in der Schädelaufnahme und in der CT; Calcium, Phosphat und PTH (7 pMol/l) i. S. im Normbereich. Von zwei Brüdern konnte einer untersucht werden: 19 Jahre, 180 cm, inspektorisch fällt eine

Pat. 1, M.E.

Verkürzung des linken Metatarsale IV auf, die im Röntgenbild nicht sicher zu bestätigen ist; Rö-Hände: fragliche Verkürzung beider Metacarpale V; Rö-Schädel: unauffällig; Calcium, Phosphat, PTH i. S. im Normbereich; keine Tetanie in der Anamnese. Der andere Bruder ist angeblich gesund. Die Großmütter mütterlicher- und väterlicherseits leben noch, hatten nie Anfälle.
Insgesamt besteht also kein sicherer Hinweis auf eine Calciumstoffwechselstörung in der Familie.

4. Untersuchungsbefund: 25-jährige Patientin, 158 cm/54 kg, untersetzt, rundliches Gesicht, kleine Hände mit kurzen Fingern, gering ausgeprägte sekundäre Geschlechtsmerkmale; außer klopfschmerzhaften NNH internistisch o.B.; Katarakt ausgeschlossen.
Neurologischer Status: (4 Tage nach dem Anfall) Hyposmie li., geringe zentrale Facialisparese re., re.-seitig durchgehend gesteigerte Reflexe, BHR re. abgeschwächt, pos. Chvostek'sches und Trousseau'sches Zeichen, geringe Dysdiadochokinese re.. Psyche: Bewußtseinsklar, intelligenter und lebhafter Eindruck, ausgeprägte vegetative Übererregbarkeit.

5. Labor: Ausgeprägte Hypocalcämie bis 1,3 mMol/l herab, Hyperphosphatämie bis 5,7 mg%; PTH i. S. mehrmals zum Teil stark erhöht, bis 410 pMol/l (Norm bis 120 pMol/l für diese Bestimmung). AA-Werte im Normbereich. 24-h-Urin: Calcium 0,285 mMol/1,14 mg (Norm 2,5 - 10 mMol/die); Phosphat 3,4 mMol/105 mg (Norm über 350 mg/die); nach 19 Monaten Vitamin D-Therapie Calcium 1,56 mMol/die; Phosphat 11,7 mMol/361 mg/die.
Kyle-Test (nach 19 Mon. Vitamin D-Therapie): 56% Abfall der Phosphatausscheidung (normal).
E-H-T (siehe Abb. 3a, b):

1. Test, vor Vitamin D-Therapie, Calcium 1,45 mMol/l:

Pat. 1, M.E.

kein Anstieg der cAMP-Ausscheidung; Phosphatbestimmung liegt nicht vor;
2. Test, nach 16 Monaten Vitamin D-Therapie, Calcium 2,15 mMol/l; PTH mit 33 pMol/l leicht erhöht: fast kein cAMP-Anstieg, unzureichender Phosphatanstieg.

KBR auf Listeria, Toxoplasmose-Tests, WAR und Cardiolipin-Test alle neg.; keine Schilddrüsenfunktionsstörung (TBI, T_4, FTI normal).

6. EEG: Alpha-Rhythmus, vereinzelt Zwischenwellen, kein Herdhinweis, keine Krampfpotentiale.

7. EMG: Auftreten von Spontanaktivität und pseudomyotonischen Entladungen, durch Ischämie besonders provozierbar; mehrfach gruppierte Potentiale von kurzer Dauer. Unterstützung der Annahme einer Tetanie.

8. Röntgenbefunde: Schädel: im seitlichen Bild zarte Verkalkungen zu vermuten, 1,5 cm oberhalb der Sellalehne; im a.p.-Bild keine Verkalkungen sichtbar, sonst unauffällig. Hände: deutliche Brachymetacarpie V beids., normaler Kalksalzgehalt, keine verdickte Compacta. Füße: unauffälliger Befund.

9. Computer-Tomographie: Ausgedehnte periventrikuläre Verkalkungen beids. im Stammgangliengebiet und in den Kleinhirnhemisphären; Durchmesser der einzelnen Herde bis 1 cm; keine Raumforderung, keine Verlagerung.
Kontrolle nach 10 Monaten unverändert.

10. Therapie und Verlauf: (Abb. 2a,b) Ab 15.5.77 wurde eine Vitamin D-Therapie mit 2 x 200 000 IE pro Woche eingeleitet, die nach ca. 2 Monaten zu einem deutlichen Anstieg des Calciumspiegels bis fast zur Norm führte. Gleichzeitig normalisierte sich der erhöhte Phosphatspiegel. Latente

Pat. 1, M.E.

Tetaniezeichen waren nicht mehr nachweisbar. Bei häufigen Kontrollen des PTH-Wertes trat zwar nach anfänglichem weiteren Anstieg eine stetige Abnahme ein. Der Normbereich wurde jedoch erst nach ca. 2 Jahren erreicht. Eine Kontrolle des E-H-T nach 16 Monaten Therapie ergab einen jetzt geringen (2-fach), aber immer noch völlig unzureichenden cAMP-Anstieg. Die Phosphatausscheidung im 24 Std.-Urin normalisierte sich. Die Patientin gab eine gute Besserung der vegetativen Beschwerden an und fühlte sich ausgezeichnet. Eine kurze Phase mit Zeichen der Hypercalcämie (Durst, Obstipation) während eines Urlaubs in Süditalien (vermehrte Sonneneinstrahlung) wurde von der Patientin durch Reduktion der Vitamin D-Therapie selbständig bewältigt.
Insgesamt gesehen ist die Patientin mit 2 mal 100 000 IE Vitamin D_3 pro Woche (seit Anfang 1979) optimal eingestellt.

11. Epikrise und Begründung der Diagnose: Die erste Krankheitsäußerung der bis dahin anscheinend unauffälligen Patientin war ein anfallsartiges Ereignis im Alter von 10 Jahren im Rahmen einer Hypocalcämie. Die Krankheit blieb dann bis zum 25. Lj. stumm. Ein 2. Anfall bei Hypocalcämie führte dann - über den Nachweis von SSGV - zur Diagnose PHP. Die Krankheit hat vorübergehend zu leichten Hirnnervenstörungen und Veränderungen im Reflexverhalten geführt. Die geistige Leistungsfähigkeit ist nie beeinträchtigt gewesen.
Es handelt sich um einen PHP (Typ I) mit klassischen Zeichen:

1. Hypocalcämie und Hyperphosphatämie
2. erhöhten PTH-Werten
3. einem pathologischen E-H-T (fehlender cAMP- und Phosphatanstieg)
4. Zeichen der AHO (Brachymetacarpie, Rundgesicht, kleiner gedrungener Körperbau ohne daß man von Minderwuchs sprechen könnte)
5. SSGV

Pat. 1, M.E.

	Calcium (mMol/l)	Phosph. (mg%)	PTH (pMol/l)	25(OH)-Vit.D (nMol/l)	Calcit
29. 1.77	1,3				
3. 2.	1,15	5,0			
14. 2.	1,35				
17. 2.	1,4	5,7			
21. 2.	1,45	5,6			
22. 2.	1,7	6,2			
23. 2.	2,4	4,5			
23. 3.	1,75	4,4			
13. 7.	2,20	3,5	296^{+}		
27.10.	2,1	4,0	410^{+}	800	
7.12.		4,4	190^{+}	430	
8. 3.78	2,2	3,7	45	900	
23. 5.	2,1	4,1	60		
26. 9.	1,9				
27. 9.	2,05	4,1	33		
2.10.	2,2				
29.11.	2,1	4,7			
22. 2.79	2,3	3,1			
26. 3.	2,25	2,7	70	280	30
6.	1,95	2,7	23	370	
5. 7.	2,2	3,5			
9. 8.	2,2	3,9	34	445	125
22. 2.80	2,3	3,1			
22. 4.	2,3		46^{++}		249^{+}

Tabelle 7: Verlauf von Calcium, Phosphat, PTH, 25(OH)-Vitamin D (D_2 + D_3), Calcitonin im Serum.

Ab 15.5.1977 Vitamin D-Therapie, vorher Calcium-Substitution

Normbereiche: PTH: 2 - 30 pMol/l; $^{+}$ = 2 - 120 pMol/l

$^{++}$ = 2 - 40 pMol/l

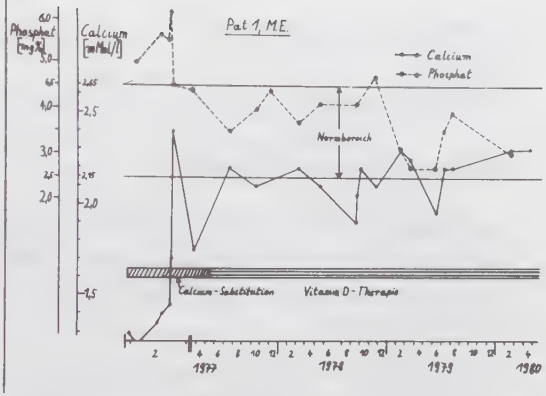
Calcitonin: unter 100 pMol/l

$^{+}$ = unter 200 pMol/l

25 (OH)-Vitamin (D_2 + D_3) 50 - 300 nMol/l

Calcium: 2,15 - 2,65 (= 8,5 - 10,5 mg %)

Phosphat: 2,5 - 4,5 mg%



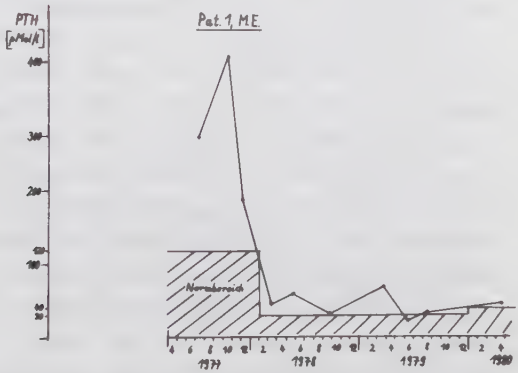


Abb. 2a,b: Verlauf von Calcium, Phosphat und Parathormon i.S. kurz vor und seit Vitamin D-Therapie über 3 Jahre bei Pat. 1; Erreichen einer stabilen Normocalcämie und Normalisierung des zu Beginn stark erhöhten PTH-Spiegels erst nach ca. 2 Jahren

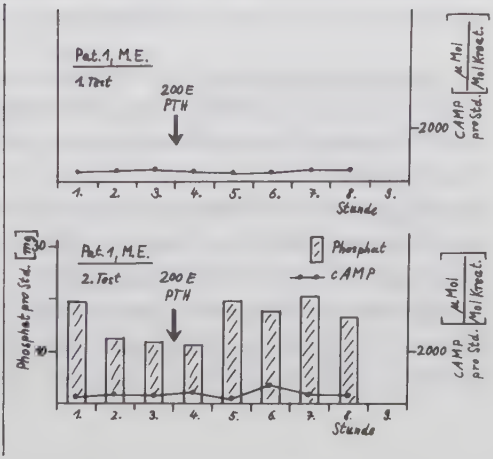


Abb. 3a,b: Ellsworth-Howard-Test bei Pat. 1, PHP Typ I. 1.Test vor, 2.Test nach 16 Mon. Vitamin D-Therapie: kein Anstieg der cAMP- und kaum der Phosphatausscheidung.

Patient 2, S.R., geb. 1930
Diagnose : PHP Typ II

Stationär: 23.5. - 13.6.75, 24.11. - 16.12.76, 25.4. - 7.5.77,
häufige ambulante Behandlungen, zuletzt November 1979

1. Anlaß der Untersuchung: Überweisung von der Med.Poliklinik zur weiteren Abklärung wegen "Kraftlosigkeit der re. Körperseite, Sprachstörung, Schluckbeschwerden und Sehverschlechterung".

2. Anamnese: Bis 1970 keine bemerkenswerten Erkrankungen, Wohlbefinden. Seit 1970 zunehmendes Undeutlichwerden der Sprache, gelegentlich bis zur Unverständlichkeit. Er soll schon als Kind schlecht artikuliert und sehr schnell gesprochen haben. Ab Herbst 1974 zunehmende Reizbarkeit, Sehverschlechterung, Verschlucken mit Flüssigkeitsaustritt aus der Nase, Entwicklung einer Affektlabilität mit Zwangsweinen und -lachen. Weiterbemerkt der Patient eine durchgehende Schwäche der re. Körperseite mit Gangunsicherheit. Seit Anfang 1975 beschleunigte Zunahme der Sprachstörung mit einer akuten Verschlechterung, was über die Med.Poliklinik zur stationären Aufnahme bei uns führt. In den letzten Jahren war er auch zunehmend nervös und depressiv; Klage über Schlafstörungen und Libidoverlust.

3. Familienanamnese: Zwei Söhne sind unauffällig (Rö-Schädel des einen o.B.), Vater des Patienten 74 Jahre alt, abgesehen von früherem Insult ebenfalls unauffällig (einschließlich Rö-Schädel).
Die Mutter des Patienten wurde eingehend untersucht: 77 Jahre, 170 cm, äußerlich unauffällig; es bestehen seit 20 Jahren Augenmotilitätsstörungen; die Untersuchung ergibt eine komplette Oculomotoriusparese re., eine partielle Abducensparese li., kleinschrittigen Gang mit Nachziehen des li. Beines; Absinken des li. Beines beim Vorhalteversuch. Calcium

Pat. 2, S.R.

mit 2,5 mMol/l und Phosphat mit 2,6 mg% im Normb., PTH mit 137 pMol/l (Norm 2 - 30 pMol/l) jedoch stark erhöht. Rö-Schädel und -Füße o.B., Rö-Hände ergibt leicht verdünnte Corticalis der Finger- und Mittelhandknochen.

4. Untersuchungsbefund: 45-jähr. Patient, 166 cm/63 kg, aspektmäßig äußerlich unauffällig, internistisch außer vegetativer Übererregbarkeit o.B., Katarakt ausgeschlossen. Neurologischer Status: Papillenunschärfe re., Prominenz beider Papillen um 1 Dpt., horizontale und vertikale Blickparese, diskrete Mundastschwäche li., Gaumensegelparese li. (Rhinolalia aperta). Atrophie des li. M. sternocleidomastoideus,grobe Kraft re. stark herabgesetzt, lebhafte MER mit re.-Betonung am Bein, ASR beids. kloniform mit re.-Betonung; parkinsonoide Symptomatik mit Bradykinese und leichtem Tremor, re.-seitige Zeichen der Koordinationsstörung (Dysdiadochokinese, unsicherer FNV, unsicherer Strichgang, Unterberger Tretversuch und Einbeinhüpfen kaum möglich), spastisch-ataktischer Gang, schwerste dysarthrische Sprachstörung (abgehackt, lallend, noch verständlich). Organisches Psychosyndrom mit Verlangsamung und Affektlabilität.

Zusammenfassend: re.-betonte Tetraspastik mit Pseudobulbärparalyse. Erste Verdachtsdiagnosen: Prozeß in der hinteren Schädelgrube oder bulbäre Form der ALS.

5. Labor: Calcium bei häufigen Kontrollen zweimal erniedrigt (1,95 und 1,9 mMol/l), mehrmals Hyperphosphatämie (bis 5,1 mg%); PTH einmal mit 48 pMol/l (Norm 2 - 30 pMol/l) deutlich erhöht. AA-Werte wiederholt im Normbereich. 24-h-Urin: Calcium 9,8; 9,5; 6,0; 5,0; 4,9; 9,15; 10,2 mMol/die (Norm 2,5 bis 10 mMol/die; Phosphat 132; 93; 78; 150; 2190; 513 mg/die (Norm über 350 mg/die); Patient stand unter Corticoid-Therapie dabei.

Pat. 2, S.R.

Kyle-Test: Anstieg der Phosphatausscheidung um 120 % (normal Abfall um 50 %).

E-H-T: (Abb. 5a,b)

1. Test, nach 4 Wochen Vitamin D-Therapie, Calcium 2,15 mMol/l, PTH 17 pMol/l: ungenügende cAMP-Ausscheidung (Basisausscheidung mit 150 µMol/Mol Kreatinin subnormal, unzureichender Anstieg auf 1950 µMol/Mol Kreatinin), Phosphatbestimmung liegt nicht vor;

2. Test, nach 2,5 Jahren sehr unregelmäßiger Vitamin D-Therapie, Calcium 2,5 mMol/l, PTH 5 pMol/l: jetzt stärkerer cAMP-Anstieg (von 678 auf 6198 µMol/Mol Kreatinin), aber immer noch unzureichend, unzureichender Phosphatanstieg.

Bei Magensaftanalyse keine freie Salzsäure; Schilddrüsenwerte einmal leicht hypothyreot, bei Kontrolle normal (TBI, T_3, T_4, FTI, TSH); Luesreaktionen i. S., KBR auf Listeriose (Typ 1 und 4), Sabin-Feldmann-Test und KBR im Liquor auf Toxoplasmose alle neg.; im Liquor bis auf leicht erhöhten IgG-Wert normale Zell- und Eiweißverhältnisse.
Bei Chromosomenanalyse normaler männlicher Karyotyp.

6. EEG: Bei mehreren Kontrollen immer unauffällig.

7. EMG: Unauffällig, kein Anhalt für Tetanie oder ALS.

8. Röntgenbefunde: Schädel: sehr ausgeprägte intracerebrale symmetrische Verkalkungen im Bereich der Stammganglien und beids. supraventrikulär, sowie ebenfalls sehr ausgeprägt im Bereich des N. dentatus des Kleinhirns.
Bei mehreren Kontrollen (innerhalb 4 Jahren) keine Zunahme erkennbar. Hände: zwischen Ulna und Mittelhandknochen der li. Hand zwei linsengroße Weichteilverkalkungen. Füße: beids. bandförmige Verkalkungen zwischen 1. und 2. Mittelfußstrahl, vermutlich Arterien. WS: re.-konvexe Skoliose.

Pat. 2, S.R.

9. Computer-Tomographie: (8/76) Ausgedehnte symmetrische Verkalkungen im Bereich der Stammganglien und entlang der Seitenventrikel von ventral nach dorsal; hier keine eindeutige Darstellung des liquorhaltigen Ventrikelraums.

10. Brachialisangiographie: Li. nicht eindeutig im Sinne einer Gefäßstenose, re. o. B..

11. Pneumenzephalographie: Kein sicherer Hinweis für Raumforderung.

12. Knochenbiopsie: (12/76, vor Vitamin D-Therapie) Osteoklastisch-osteoblastische Knochenumbaustörung im Sinne einer gesteigerten PTH-Wirkung; unspezifische Markreaktion.

13. Therapie und Verlauf: (Abb.: 4a,b) Die neurologische Symptomatik wechselte in ihrer Intensität stark, mit akuten Verschlechterungen der Dysarthrie und Gehfähigkeit und teilweiser Rückkehr zum vorigen Zustand. Eine symptomatische Corticoidtherapie in den akuten Phasen schien einmal nützlich, einmal eher schädlich. Nach zwei Jahren Beginn einer langfristigen Vitamin D-Therapie (2 mal 100 000 IE/Woche), die wegen der sehr unregelmäßigen Einnahme in ihrem Erfolg nicht beurteilbar ist. Als Kernsymptome blieben die re.-betonte Tetraspastik, die Pseudobulbärparalyse, die Störungen im Hirnnervenbereich und die Affektinkontinenz bestehen. Zeitweise waren auch imperativer Harndrang und Obstipation, sowie Störungen der Willkürinnervation (Augenschließen auf Aufforderung nicht möglich) vorhanden. Eine aktive Sprachproduktion ist in letzter Zeit nicht mehr möglich. Die intellektuellen Fähigkeiten sind nicht beeinträchtigt. Insgesamt gesehen trat keine Besserung ein.

14. Epikrise und Begründung der Diagnose: Es handelt sich um eine späte Manifestation der Krankheit im Alter von ca. 40 Jahren, mit multiplen neurologischen Ausfällen, von denen

Pat. 2, S.R.

Dysarthrie und Tetraspastik im Sinne eines Leitsymptoms herausragen. Die neurologische Symptomatik muß als Folge der massiven Verkalkungen im Stammganglien- und im Kleinhirnbereich angesehen werden. Vom Auftreten erster neurologischer Symptome bis zur Diagnosestellung vergingen etwa 5 Jahre. Hypocalcämie und Hyperphosphatämie waren nur gelegentlich nachzuweisen. Die Zeichen der AHO fehlen.
Die Diagnose PHP (Typ II) beruht auf:

1. PTH-Erhöhung (bei seltener Hypocalcämie)
2. einem pathologischen E-H-T (mit merklicher aber unzureichender cAMP- und Phosphatausscheidung)
3. der typischen Knochenbiopsie i. S. einer gesteigerten PTH-Wirkung
4. massiven SSGV, die die Symptomatik weitgehend bestimmen
5. der familiären Belastung (mütterlicherseits kann ein PHP ohne AHO als erwiesen gelten).

Vorherige Verdachtsdiagnosen:

- Prozeß in der hinteren Schädelgrube
- bulbäre Form der ALS.

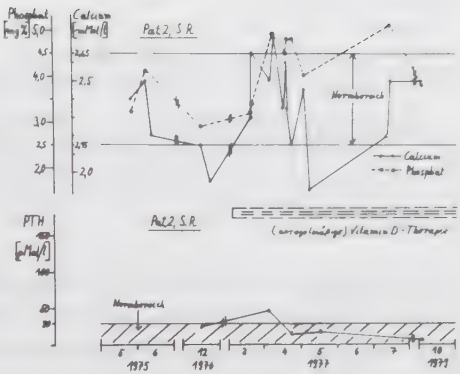


Abb. 4a,b: Verlauf von Calcium, Phosphat und PTH i.S. bei Pat. 2 über ca. 4 Jahre, bei unregelmäßiger Vitamin D-Therapie. Normocalcämischer PHP mit 2 erfaßten hypocalcämischen Phasen und einer PTH-Erhöhung.

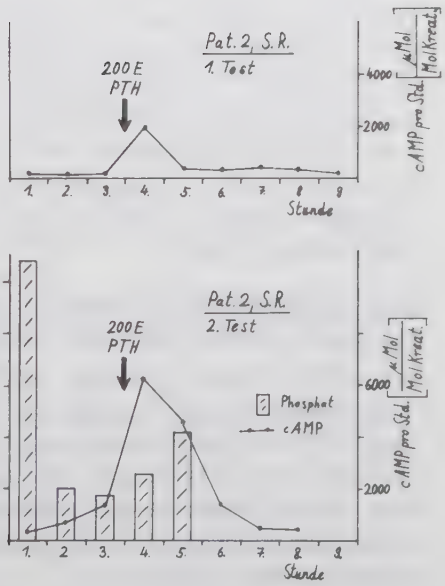


Abb. 5a,b: Ellsworth-Howard-Test von Pat. 2, PHP Typ II. 1.Test vor, 2. Test während (sehr unregelmäßiger) Vitamin D-Therapie;
geringer, unzureichender cAMP-Anstieg im 1.Test; besserer, immer noch unzureichender cAMP- und wenig Phosphatanstieg im 2.Test.

Patientin 3, E.E., geb. 1954
Diagnose: PHP Typ I

Ambulante Untersuchungen vom 25.2.80 an, zuletzt Sommer 80

1. Anlaß der Untersuchung: Patientin war per sectionem (1. SS) von einem Kind mit Craniotabes entbunden worden; sie kommt von der Med. Klinik zur neurologischen Mituntersuchung.

2. Anamnese: Unauffällige frühkindliche Entwicklung. Seit etwa dem 6. Lj. gelegentlich Kribbeln in den Händen und im Gesicht, das sich manchmal spontan verzieht. Keine Rachitis gehabt. Zwischen dem 6. und 10 Lj. 5 - 6 mal bewußtlos gewesen, deshalb mehrere stationäre Behandlungen in Kinderklinik bis zum 14. Lj.. Seit 15. Lj. bis heute Calcium-Tabletten und Dihydrotachysterol eingenommen. Schon als Kind seien ihre kurzen Zehen und kleinen Hände aufgefallen. Die Milchzähne seien sehr schlecht gewesen und früh ausgefallen; seit 6 Jahren ist kein kompletter Zahn mehr vorhanden, nur noch Stummel, die alle überkront sind. Die früher häufigen Krämpfe in Händen und Unterarmen waren während der Schwangerschaft fast verschwunden und sind danach wiedergekehrt. Hatte immer brüchige Fingernägel. Sei sehr nervös, früher auch depressiv gewesen, fühle sich leistungsfähig. Keine weiteren Erkrankungen gehabt.

3. Familienanamnese: Eltern recht groß, immer gesund gewesen, von einer Cousine und einer Tante (mütterlicherseits) ist ein Calciummangel bekannt. Bei Untersuchung ist die Tante unauffällig. Sie war wegen ihrer Hypocalcämie 30 Jahre lang in ärztlicher Behandlung und bekam Dihydrotachysterol und Calciumspritzen; sie ist seit der Menopause beschwerdefrei. Die Großmutter der Patientin (mütterlicherseits) war angeblich nur 150 cm groß, ebenso die Eltern und zwei Geschwister der Großmutter.

Pat. 3, E.E.

4. Untersuchungsbefund: 26 jähr. Pat., 170 cm/78 kg, pastöse Haut, Rundgesicht (auch schon als Kind), kleine Hände und Füße; Syndaktylie der 2. und 3. Zehen beids., 3. Metaphalanx erscheint verkürzt; deutlicher Dermographismus, brüchige Fingernägel, unvollständiges Gebiß, überkronte Zahnstummel, sonst internistisch o. B., periphere Linsentrübung.
Neurologischer Status: Während der Untersuchung öfter Pfötchenstellung der Hände, Kribbeln der Hände und des Gesichts; stark pos. Chvostek- und Trousseau'sches Zeichen; sehr lebhafte MER, ASR kloniform, leichte dysarthrische Sprachstörung (Lispeln), sonst unauffälliger Bef.. Erscheint psychisch nervös und reizbar, ist jedoch kooperativ und offen.

5. Labor: Ausgeprägte Hypocalcämie (1,5; 1,8 mMol/l) und Hyperphosphatämie (4,9; 6,1 mg%); starke PTH-Erhöhung mit 84 und 72 pMol/l (Norm 2 - 40 pMol/l); 25(OH)-Vit.D und Calcitonin (66 und 78 pMol/l) im Normbereich; erniedrigte Calciumausscheidung im 24-h-Urin. AA- und Schilddrüsenwerte (TBI, T_4,) im Normbereich.
E-H-T: Calcium 1,6 mMol/l, PTH 84 pMol/l, kein Anstieg der cAMP- und Phosphatausscheidung im Urin.

6. EEG: Hochgespannter alpha-Rhythmus mit häufigen bilateral-synchronen steilen Abläufen, einzelne Spikes, kein Herdbefund.

7. Röntgenbefunde: Hände: o. B., Schädel: keine Verkalkungen, unauffällig.

8. Computer-Tomographie: Nicht ganz symmetrische li.betonte kleine kompakte Verkalkungen im N. caudatus-Kopfbereich

9. Knochenbiopsie: Gesteigerter osteoklastisch-osteoblastischer Knochenumbau im Sinne einer Osteomalacie.

Pat. 3, E.E.

10. Therapie und Verlauf: Mit 2 mal 200 000 IE Vit. D_3 und Calciumsubstitution nach mehreren Wochen deutliche Anhebung des Calciumspiegels (1,93 mMol/l).

11. Epikrise und Begründung der Diagnose: Im Vordergrund der Krankheitserscheinungen steht eine ausgeprägte Hypocalcämie, die seit Kindheit zu tetanischen Zeichen, mehreren Anfällen mit Bewußtlosigkeit und trophischen Störungen (ausgeprägte Zahnschäden, Katarakt) geführt hat. Vom Krankheitsbeginn etwa im 6. Lj. bis zur Diagnosestellung vergingen 20 Jahre. Eine familiäre Belastung (mütterlicherseits) kann angenommen werden.
Es handelt sich um einen typischen PHP (Typ I) mit angedeuteten AHO-Zeichen:

1. ausgeprägte Hypocalcämie und Hyperphosphatämie mit tetanischen Anfällen
2. PTH-Erhöhung i. S.
3. pathologischem E-H-T (cAMP- und Phosphatausscheidung)
4. typischer gesteigerter Knochenumbau
5. SSGV

Patientin 4, St.H., geb. 1945
Diagnose: PHP Typ II

Stationär: 29.4. - 1.6.77; 28.9. - 12.10.77; 12.7. - 14.7.78 häufige ambulante Behandlungen, zuletzt Sommer 1980

1. Anlaß der Untersuchung: Notfallmäßige Einweisung im Status epilepticus bei extremer Hypocalcämie.

2. Anamnese: Normale Geburt; beim Zahnen "Zahnkrämpfe" mit Bewußtlosigkeit; mit 1 Jahr anamnestisch unsicheres Schädelhirntrauma mit Krämpfen und lebensbedrohendem Zustand. Bis zum 2. Lj. Vitamin D-Substitution. Laufen und Sprechen erst mit 4 Jahren, bei deutlicher geistiger Unterentwicklung. Mit 4 Jahren nach Pockenschutzimpfung generalisierter Krampfanfall (ohne Aura, mit tonisch-klonischen Krämpfen

Pat. 4, St.H.

und Bewußtlosigkeit). Wieder Anfälle ab dem 15. Lj. mit Zungenbiß, Einnässen, tonisch-klonischen Krämpfen und Verletzungen. Mit 14 Jahren Entnahme einer Schilddrüsen-Probeexcision (Knoten?), anschließend verordnete Medikamente wegen Unverträglichkeit nicht genommen. Schulbildung: 6 Jahre Volksschule, 2 Jahre Sonderschule, anschließend Anlernstelle. Im 18. Lj. (1963) erstmals stationärer Aufenthalt in unserer Klinik wegen 3 vorausgegangener großer epileptischer Anfälle; damaliges Untersuchungsergebnis: "Zwergwuchs mit Hypodynamie der Extremitäten", grobknotige Schilddrüse ohne Lymphdrüsenvergrößerung, internistisch sonst unauffällig; neurologisch Unschärfe der re. Papille, gotischer Gaumen, keine Reflex-, Sensibilitäts- oder Koordinationsstörungen; näselnde Sprache; psychisch "am Rande der Debilität"bezeichnet; bei Luftenzephalographie keine Ventrikeldarstellung, Liquor o. B., Labor (Calciumspiegel und Luesreaktionen) unauffällig; EEG allgemein und paroxysmal dysrhythmisch verändert; Schädelnativaufnahme o. B.; damalige Diagnose: symptomatische Epilepsie unbekannter Ätiologie, z.B. frühkindlicher Hirnschaden oder Status dysraphicus. Seitdem unregelmäßige antiepileptische Therapie.
Bis zum 32. Lj. wurde die Patientin dann zu Hause betreut; Wiederaufnahme im Status epilepticus bei extremer Hypocalcämie mit 0,9 mMol/l.

3. Familienanamnese: 2 Voll- und 3 Halbgeschwister sind normal groß und gesund. Vater, Mutter und Großeltern mütterlicherseits sind normal groß und gesund gewesen. Die Mutter wurde im E-H-T untersucht: bei Calcium 2,5 mMol/l ausreichender cAMP-Anstieg (von 475 auf 20662 µMol/Mol Kreatinin) aber unzureichender Phosphatanstieg (von 7 auf 9,9 mg Phosphat/Std.): PHP Typ II.

4. Untersuchungsbefund: 32-jähr. Patientin, ausgeprägter Minderwuchs 144 cm/32 kg, schmächtiger Körperbau mit atrophischer Muskulatur, unterentwickelte sekundäre Geschlechts-

Pat. 4, St.H.

merkmale ohne tastbaren Drüsenkörper der Mamma; trockene schuppige Haut, Kratzspuren mit Narbenvitiligo, trockene strähnige Haare, brüchige spröde Nägel; nur noch wenige überkronte Zahnstummel, ausgeprägte Tetanie-Katarakt (lesen nicht mehr möglich), internistisch sonst o. B..
Neurologischer Status: Nach Aufnahme befindet sich die Pat. in ständig wechselndem Wachheitszustand (von somnolent/ nicht ansprechbar bis relativ klar) über einige Stunden; li. Pupille weiter als re., Papillen beids. kaum einsehbar (Katarakt); Hirnnerven o. B., MER nicht auslösbar (später nur an den Armen), BHR fehlen, Babinski beids. neg., Schmerzempfindung stark herabgesetzt, Einbeinhüpfen wegen Balanceverlust kaum möglich. Psychisch: über Wochen anhaltende Halluzinationen, psychomotorische Unruhe, debiler Eindruck, unkooperatives Verhalten.

5. Labor: Bei stationärer Aufnahme im Status epilepticus extreme Hypocalcämie mit 0,9 mMol/l; nach Calciumgabe (oral und i. v.) unzureichender Anstieg, nach ca. 6-wöchiger Vitamin D-Therapie Normalisierung. Phosphat anfangs im Normber., unter Therapie gelegentlich erhöht. Bei häufigen Kontrollen PTH 2 mal mit 44 und 46 pMol/l (Norm 2 - 30 pMol/l) erhöht, Calcitonin einmal mit 974 pMol/l (Norm unter 100 pMol/l) stark erhöht, bei Kontrolle normal; Albumin i. S. 2 mal leicht erniedrigt; LDH und alkal. Phosphatase mit 330 bzw. 232 U/l einmal erhöht; bei Kontrollen im Normbereich, ebenso übrige AA-Werte. Schilddrüsenwerte (TBI, T_4, FTI)wiederholt o. B., Liquor o. B.. 24-h-Urin: Phosphatausscheidung 25 - 200 mg/die (erniedrigt), Calcium 0,39 - 4,72 mMol/die (Norm 2,5 - 10 mMol/die); cAMP-Basisausscheidung normal.
Kyle-Test: vor Vitamin D-Therapie: 350 % Anstieg der Phosphatausscheidung (normal 50 % Abfall), dabei Anstieg des Calciumspiegels in 3 Stunden von 1,65 auf 2,6 mMol/l und Depression des PTH-Spiegels von 44 auf 7 pMol/l; nach 14 Monaten Vitamin D-Therapie Abfall um 70 % (normal) bei Normocalcämie und PTH-Wert von 2 pMol/l.

Pat. 4, St.H.

E-H-T: (Abb. 7a,b,c)

1. Test vor Vitamin D-Therapie, Calcium 1,6 mMol/l, PTH 44 pMol/l: ungenügender, jedoch merklicher cAMP-Anstieg, ungenügender Phosphatanstieg bei sehr niedrigem Ausscheidungsniveau;

2. Test nach 14 Monaten Vitamin D-Therapie, Calcium 2,15 mMol/l, PTH im Normbereich: jetzt normaler cAMP- und Phosphatanstieg;

3. Test nach 30 Monaten Vitamin D-Therapie, Calcium 2,3 mMol/l, PTH im Normbereich: normaler Test, cAMP-Anstieg weit stärker als beim zweiten Test.

6. EEG: Anfangs schwerste Allgemeinveränderung und eindeutige paroxysmale Veränderungen. Mit anhaltender Normalisierung des Calciumspiegels Ausbildung eines unauffälligen alpha-EEG.

7. Röntgenbefunde: Schädel: kein pathologischer Befund. Hände und Füße: kein sicherer Anhalt für Verkürzung der Metacarpalia bzw. -tarsalia. LWS: flache li.-konvexe Skoliose, degenerativer Bandscheibenprozeß, leichte spondylotische Randzackenbildung, keine osteolytischen Veränderungen.

8. Computer-Tomographie: (4/78) Mäßige bis zum Teil mittelgradige Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume; keine intracerebralen Verkalkungen.

9. Therapie und Verlauf: Nach wenigen Tagen Einleitung einer Vitamin D-Therapie mit 2 mal 200 000 IE pro Woche, was bei anfänglicher zusätzlicher Calcium-Substitution nach ca. 6 Wochen zur Normocalcämie führte (siehe Abb. 6a,b). Calcium bleibt bei 3-jähr. Beobachtungsdauer im unteren Normber., Phosphat im oberen mit manchmal erhöhten Werten. Der anfangs erhöhte PTH-Wert kehrte nach 3 Monaten zur Norm zurück, um kurz darauf, parallell gehend mit einer subjektiven Verschlechterung noch einmal auf 46 pMol/l (Norm 2 - 30) anzusteigen (wahrscheinlich infolge nicht genommenen Vit.D); seitdem PTH normal. Der anfangs eindeutig pathologische E-H-T normalisierte sich im Laufe der Therapie. Die Pat.

Pat. 4, St.H.

wurde geistig erheblich reger; das Allgemeinbefinden besserte sich. Im Juli 78 wurde beids. eine Kataraktentfernung vorgenommen. Im Laufe von 3 Jahren traten eine Vielzahl uncharakteristischer Beschwerden auf wie Kopfschmerzen, Schwindel, Kreuz- und Bauchschmerzen. Trotz Normocalcämie traten, besonders anfangs, noch etwa 10 Anfälle auf, z. T. auch rein psychomotorische und psychogene. Mit Rückgang der organisch bedingten psychischen Veränderungen traten neurotische Entwicklungen in den Vordergrund. Die intellektuellen Fähigkeiten, die anfangs nur auf dem Niveau einer schweren Debilität lagen, besserten sich unter der Therapie entscheidend bis zu einem nur leicht unterdurchschnittlichen Niveau. Eine stationäre psychotherapeutische Behandlung war hilfreich und soll wiederholt werden. Eine medikamentöse antiepileptische Therapie wurde laufend durchgeführt.

10. Epikrise und Begründung der Diagnose: Die Krankheit begann in früher Kindheit und äußerte sich fast 3 Jahrzehnte lang in einer Unzahl epileptischer Anfälle. Die Zeit zwischen 5. und 15. (ohne Therapie), sowie zwischen dem 18. und 32.Lj. (Antiepileptika-Therapie) war anfallsfrei. Erst im 32.Lj. wurde erstmals eine Hypocalcämie gemessen. Die massiven Zahnschäden lassen aber längere hypocalcämische Phasen während des Wachstumsalters vermuten, die ausgeprägte Tetanie-Katarakt solche in den Jahren vor der Diagnosestellung. Die Diagnose wurde nach ca. 30-jähr. Krankheitsdauer im 32. Lj. gestellt. Die Diagnose PHP (Typ II) mit angedeuteten Zeichen der AHO (nur Minderwuchs) ist begründet durch:

1. langjährige Hypocalcämie
2. PTH-Erhöhung
3. pathol. E-H-T (ungenügende, aber vorhandene cAMP- und unzureichende Phosphatausscheidung vor der Vitamin D-Ther.)
4. häufige epileptische Anfälle (Leitsymptom).

Eine familiäre Belastung (Mutter PHP Typ II) darf angenommen werden.

Pat. 4, St.H.

	Calcium (mMol/l)	Phosph. (mg%)	PTH (pMol/l)	25(OH)-Vit.D (nMol/l)
29. 4.77	0,9			
29. 4.77	1,55			
30. 4.	1,45			
2. 5.	2,0			
3. 5.	2,15	3,4		
4. 5.	2,15			
5. 5.	1,75	3,6		
6. 5.	1,8	3,7		
12. 5.	1,6	3,5	44	25
16. 5.	1,85	4,0		
20. 5.	1,75	3,8		
26. 5.	1,65			
27. 5.	1,5			
1. 6.	1,9			
28. 6.	2,3			
29. 6.	2,2	4,4		
20. 8.	2,15	4,2	12	420
23. 8.	2,35	4,3		
28. 9.	2,0			
29. 9.	2,2	6,0	46	440
14.11.			10	800
6.12.	2,6	4,8		
13. 1.78	2,6	5,0	2	1200
27. 1.	2,5	4,6		
23. 2.	2,35			
24. 2.	2,5	4,1		
14. 4.	2,35	4,3		
12. 7.	2,2	3,9	2	815
14. 7.	2,15	3,9		
8. 3.79	2,25	4,5	10	675
30. 5.	2,15	4,0	8	485
31. 5.	2,2	4,7		
9.11.	2,3	4,5		
5. 2.80	2,35	4,2		

Tabelle 8: Verlauf von Calcium, Phosphat, PTH und 25(OH)-Vitamin D (D_2 + D_3) im Serum.

Ab 15.5.77 Vitamin D-Therapie, vorher Calcium-Substitution.

Normalbereiche: PTH: 2 - 30 pMol/l;
25(OH)-Vitamin D (D_2 + D_3): 50 - 300 nMol/l.

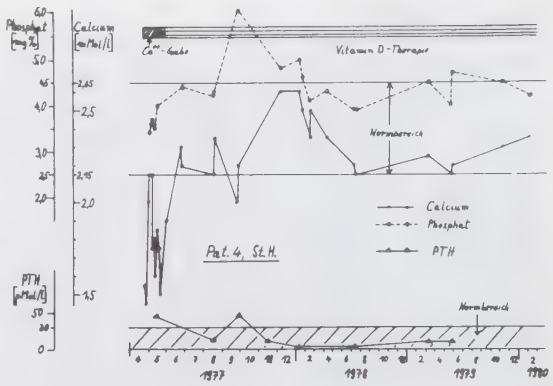


Abb. 6a,b: Verlauf von Calcium, Phosphat, PTH i.S. bei Pat.4 über 3 Jahre kurz vor und seit Vit.D-Therapie. Relativ schnelle Normalisierung der Hypocalcämie in ca. 6 Wochen; unter Therapie keine PTH-Erhöhung mehr.

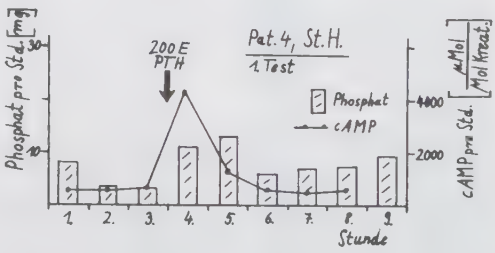
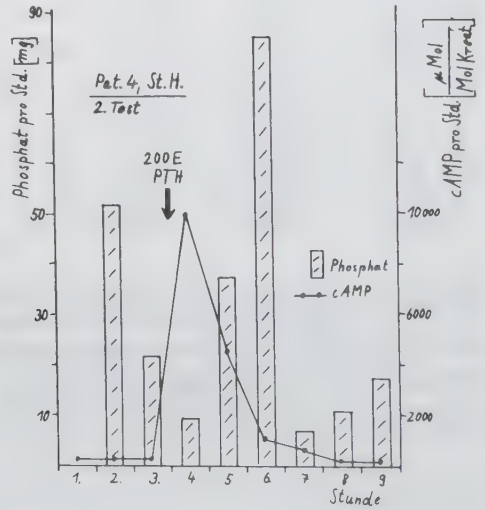


Abb. 7a,b: Ellsworth-Howard-Test von Pat.4, PHP Typ II.
1.Test vor, 2.Test nach 14 Mon., 3.Test (Abb.7c nächste Seite) nach 30 Mon. Vit.D-Therapie. Unzureichender cAMP- und Phosphatanstieg im 1.Test, jedoch ausreichender Anstieg beider im 2. und 3.Test.



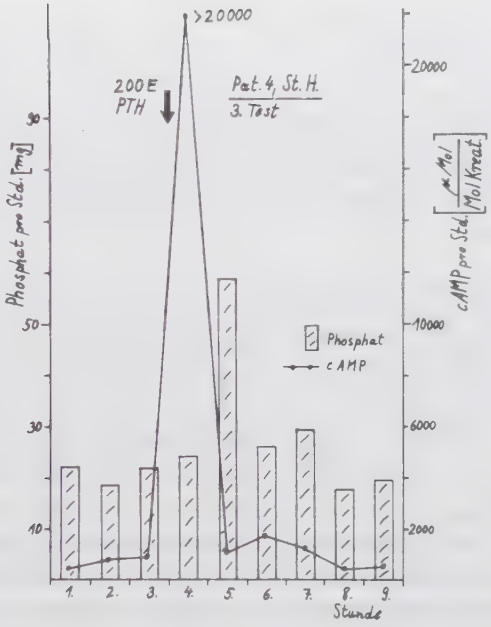


Abb. 7c: 3. E-H-T von Pat.4 nach 30 Mon. Vit.D-Therapie; gegenüber 2.Test Verdoppelung des cAMP-Anstiegs; bis auf leicht subnormalen Phosphatanstieg normaler Test.

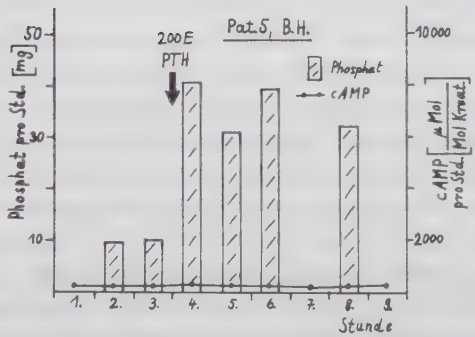


Abb. 8: Ellsworth-Howard-Test von Pat. 5 kurz nach wiederbegonnener Vitamin D-Therapie. PHP Typ I. Kein cAMP- , jedoch normaler Phosphatanstieg. Schwinden der PTH-Resistenz in bezug auf die Phosphatausscheidung.

Patient 5, B.H., geb. 1940
Diagnose: PHP Typ I

Stationär: 18. - 22.12.78

1. Anlaß der Untersuchung: Patient fiel bei Sichtung chronisch kranker Patienten eines Psychiatrischen Landeskrankenhauses wegen seines Körperbaus und der epileptischen Anfälle bei vermuteter Schizophrenie auf.

2. Anamnese: 3 Wochen zu früh geboren, häufig blau gewesen in den ersten Wochen, dann normale Entwicklung. Der Pat. stammt aus einer Akademikerfamilie und soll in seiner Kindheit sehr begabt gewesen sein. Mit etwa 12 Jahren trat ein plötzlicher Leistungsabfall ein, so daß er nur mit Mühe die 10. Klasse eines Gymnasiums erreichte und kurz vor der mittleren Reife die Schule verließ. Der Versuch einer landwirtschaftlichen Lehre mißlang, ebenso weitere Versuche einer Berufsausbildung. Er wurde immer unzufriedener, ließ sich gehen, isolierte sich; er litt darunter, wie seine Brüder Abitur machten und studierten. Beim letzten Versuch als Krankenpflegeschüler fiel mit 22 Jahren erstmals ein absonderliches Verhalten auf, was zur ersten Aufnahme in ein Psychiatrisches Landeskrankenhaus führte. Damalige Diagnose: Schwere Entwicklungsstörung bei teilretardierter, selbstunsicherer kontaktarmer Persönlichkeit im Nachpubertätsalter. Eine hebephrene Entwicklung wurde für möglich gehalten. In den folgenden Jahren Ausprägung einer psychotischen Persönlichkeitsstörung mit vielen langdauernden Hospitalisierungen. Unternommene Rehabilitationsversuche mißlangen. Mit 28 Jahren erstmals generalisierter epileptischer Anfall, weitere werden in den Krankengeschichten als "pseudoepileptisch" bei Hypocalcämie beschrieben. Zwischen 30.und 35. Lebensjahr massive Ausmaße der Hypocalcämie bis zu 1,25 mMol/l herab. Trotz Calcium-Substitution ständig erniedrigter Wert, sowie erhöhter Phosphatspiegel. Deshalb wurde bei dem inzwischen mit der Diagnose "Schizophrenie und Wesensveränderung bei Anfallsleiden" versehenen Patienten mit 35 Jahren auswärts eine gezielte Suche nach einer hypoparathyreoten Stoffwech-

Pat. 5, B.H.

selstörung unternommen. Obwohl im E-H-T keine Steigerung der Phosphatausscheidung eintrat, wurde wegen fehlender ausgeprägter morphologischer Zeichen die Diagnose iHP gestellt. Eine Vitamin D-Therapie führte schnell zur Anhebung des Calciumspiegels. Der letzte Anfall war vor 1/4 Jahr; es treten 2 - 3 mal pro Woche Krämpfe in den Händen während des Schlafs auf.

3. Familienanamnese: Mutter (Apothekerin) wegen "depressiver Zustände" öfter in stationärer psychiatrischer Behandlung gewesen (E-Schocks); ein Bruder der Mutter (Arzt) soll als junger Mann einen psychotischen Schub gehabt haben. Von 2 Brüdern des Pat. (Arzt, Theologe) habe einer im Rahmen einer Ehescheidung "Depressionen" gehabt, sonst sind beide gesund.

4. Untersuchungsbefund: 38-jähr. Patient, 158 cm/70 kg; fällt auf durch seinen Habitus: untersetzter, gedrungener Körperbau, Rundgesicht, kurze, breite, tatzenförmige Hände; sonst äußerlich und internistisch o. B.;
Neurologischer Status: Papillenunschärfe beids., deutliche Dysarthrie, Reflexstatus und Hirnnerven o. B., keine tetanischen Zeichen. Zungenbißnarben.

5. Labor: (nach sehr unregelmäßiger Vitamin D-Therapie in den letzten 3 Jahren) Calcium Unterrand der Norm, Hyperphosphatämie mit 5,0 mg%; alkal. Phosphatase 225 U/l (Norm 70 - 175 U/l), übrige AA-Werte normal; Zink normal. Calcium im 24-h-Urin mit 2,4 mMol/die Unterrand der Norm (= 2,5 - 10 mMol/die). PTH 9 pMol/l;
Kyle-Test: Anstieg der Phosphatausscheidung um 73 % (normal Abfall um 50 %).
E-H-T: Calcium 2,0 mMol/l, PTH 9 pMol/l: kein Anstieg der cAMP-, aber ausreichender Anstieg der Phosphatausscheidung(während wiederaufgenommener Vitamin D-Therapie seit wenigen Tagen).

Pat. 5, B.H.

6. EEG: Starke paroxysmale Veränderungen als Hinweis für erhöhte cerebrale Krampfbereitschaft, keine sicheren Krampfpotentiale, keine herdförmigen Störungen.

7. Röntgenbefunde: Schädel: unauffällig; Hände, Füße: o.B.; Beckenübersicht: ausgeprägte Coxathrose beids. mit Randwulstbildungen und osteophytischen Ausziehungen.

8. Computer-Tomographie: Verdacht auf schmale periventrikuläre Verkalkungszone im Bereich der Cella media.

9. Therapie und Verlauf: Nach der 1975 auswärts eingeleiteten Vitamin D-Therapie (2 mal 200 000 IE pro Woche) kam es zu einer recht deutlichen Besserung des psychischen Zustands, so daß der Pat. nach ca. 1/2 Jahr (6/76) aus dem PLK entlassen werden konnte. Zu Hause verbrachte er 15 Monate bei einer Verwandten; es traten weder Anfälle noch psychotische Erlebnisse auf. Die Vitamin D-Therapie stellte der Patient zu Hause dann bald ein. Seit Anfang 1977 wegen erneuter psychotischer Schübe wieder in stationärer Behandlung. Eine Calcium-Bestimmung erfolgte seit Mitte 1976 nicht mehr. Es traten wieder Anfälle auf. Ein bei uns Ende 1978 durchgeführter E-H-T ergab einen normalen Anstieg der Phosphatausscheidung, jedoch keinen der cAMP-Ausscheidung. Der Patient hatte erst wenige Tage vorher wieder mit der Vitamin D-Einnahme begonnen. Im weiteren Verlauf trat unter der wiederaufgenommenen Vitamin D-Therapie erneut eine deutliche Besserung ein, so daß er September 1980 wieder aus stationärer Behandlung entlassen werden konnte.

10. Epikrise und Begründung der Diagnose: Ein direkter Zusammenhang zwischen der psychotischen Entwicklung des Pat. und dem Krankheitsbild des PHP ist anzunehmen. Erste Krankheitsäußerung ist der plötzliche Leistungsabfall mit 12 Jahren. Die epileptischen Anfälle müssen im Zusammenhang mit der Hypocalcämie gesehen werden; sie traten erstmals im Alter von 28 Jahren auf und haben dann zur Diagnosestellung geführt.

Pat. 5, B.H.

Die Dysarthrie ist nicht ungewöhnlich für einen PHP.
Die Diagnose PHP (Typ I) gründet sich auf:

1. Hypocalcämie mit epileptischen Anfällen, Hyperphosphatämie
2. den patholog. E-H-T (keine Phosphatausscheidung vor Vitamin D-Therapie; keine cAMP-Ausscheidung aber ausreichende Phosphatausscheidung kurz nach wiederbegonnener Vitamin D-Therapie)
3. teilweise vorhandenen AHO-Zeichen (geringer Minderwuchs, Rundgesicht, kurze tatzenartige Hände)
4. Besserung des Zustandes unter Vitamin D-Therapie.

Patient 6, J.J., geb. 1921
Diagnose: PHP Typ II

Stationär: 12. - 25.1.78 und 10. - 30.10.78
ambulant zuletzt Sommer 1980

1. Anlaß der Untersuchung: Einweisung vom Neurologen wegen Verdacht auf Spätatrophie des Kleinhirns nach chronischem Alkoholabusus.

2. Anamnese: Unauffällige Kindheitsentwicklung. Mit 24 Jahren Unterschenkelamputation re. (Kriegsverletzung). Mit 52 Jahren Appendektomie, wenige Wochen später 2/3 Magenresektion. Bis von 2 Jahren (1976) starker Alkoholkonsum, gelegentlich Schlafmittelabusus. Nie Krampfanfälle gehabt. Seit 5 Jahren berentet. Spürt seit 5 - 6 Jahren ein Nachlassen der Kraft und seit 3 - 4 Jahren des Gedächtnisses. Seit 3 Jahren (1975) anfangs langsam, in den letzten Monaten stärker zunehmende Gangunsicherheit mit mehreren Stürzen; Undeutlichwerden der Sprache; deshalb stationäre Abklärung. Im letzten Jahr längere Vitamin B_{12}-Therapie wegen ausgeprägter Anämie (V. a. Perniziosa) ohne Erfolg.

Pat. 6, J.J.

3. Familienanamnese: Vater mit 75, Mutter mit 70 Jahren verstorben, 165 bzw. 155 cm groß gewesen. 2 Söhne und 1 Tochter sind gesund und über 165 cm groß. Eine 52-jähr. Schwester habe zeitweise 'Kalkanfälle' gehabt, die auf Calciumspritzen hin verschwunden seien.

4. Untersuchungsbefund: 57-jähr. Patient, 165 cm/63 kg, normaler Körperbau;internistisch unauffällig; beginnende senile Katarakt; trockene Haut, Juckreiz, verdickte Fingernägel mit Längsrillen; keine Zahndefekte im Sinne eines längeren hypocalcämischen Zustandes. Zustand nach Unterschenkel-Amputation re..
Neurologischer Status: Schwere ataktische Gangstörung, verstärkt durch die US-Prothese; Gehen nur mit Balancehilfe möglich.
Ausgeprägte dysarthrische Sprachstörung. Intentionstremor, leichte Dysdiadochokinese, Finger-Nase-Versuch unsicher. Chvostek'sches Zeichen negativ. Lebhafte MER ohne Seitendifferenz, an unterer Extremität wegen Amputation nicht vergleichbar, li. inkonstant pos. Babinski-Zeichen. Gelegentlich unwillkürlich einschießende Muskelkontraktionen. Hirnnerven und Sensibilität o. B..
Psyche: flach-euphorische Stimmung. Zeitliche Orientierung unsicher. Leichte Einschränkung der Merkfähigkeit und des Frischgedächtnisses. Kooperatives Verhalten.

5. Labor: Bei mehreren Bestimmungen zweimal Hypocalcämie mit 1,95 und 2,0 mMol/l; Normophosphatämie. Blutbild und Werte des 18-kanäligen AA (einschließlich Kreatinin) normal. PTH i. S. 2 mal mit je 36 pMol/l erhöht (Norm 2 - 30 pMol/l). 24-h-Urin: Calcium 0,6 mMol/die (stark erniedrigt), Phosphat zwischen 220 mg/die (erniedrigt) und 430 mg/die (normal); Kreatinin 1250 mg/die (normal).
Kyle-Test: Abfall der Phosphatausscheidung um 65 % (normal).

Pat. 6, J.J.

E-H-T: Calcium 2,0 mMol/l; PTH 36 pMol/l; ungenügender Anstieg der Phosphatausscheidung, mäßiger aber ungenügender Anstieg der cAMP-Ausscheidung, das gleichzeitig bestimmte cAMP im Plasma stieg dabei ebenfalls völlig ungenügend von 20 nMol/l auf 28 nMol/l 10 Minuten nach PTH-Injektion an.

6. EEG: Leichte Allgemeinveränderung ohne Seitenhinweis.

7. Röntgenbefunde: Schädel: Carotissiphon-Verkalkung; keine für Fahr'sches Syndrom typische Verkalkung. Hände: Kleinste zystische Veränderungen in den Handwurzelknochen beids., sowie einzelne zystische Aufhellungen in den Köpfchen fast aller Mittelhandknochen. Mittelhandknochen erscheinen insgesamt kurz. Li. Fuß: Kein krankhafter Knochenbefund; Beckenübersicht: Außer leichter Coxarthrose re. unauffällig.

8. Computer-Tomographie: Mittelgradige symmetrische Erweiterung der inneren, hochgradige der äußeren Liquorräume; symmetrische Stammganglienverkalkungen beids., deutliche Hervorhebung der Kleinhirnstrukturen.

9. Therapie und Verlauf: Keine Vitamin D-Therapie wegen meist bestehender Normocalcämie; symptomatische Behandlung der Schwindelerscheinungen. Nach Entlassung Ende 1978 relativ stabiler Zustand; nach 1,5 Jahren innerhalb weniger Tage starke Zunahme der Gehstörung, zeitweise bis zur Gehunfähigkeit. Trotz Ausschluß urologischer Erkrankungen Entwicklung von Pollakisurie, Inkontinenz und imperativem Harndrang. Bei zwischenzeitlicher Besserung insgesamt gesehen Progredienz der Ataxie und Dysarthrie. Weiterhin keine Anfälle.

10. Epikrise und Begründung der Diagnose: Es handelt sich um eine späte Manifestation der Erkrankung mit etwa 54 Jahren. Im Vordergrund stehen die neurologischen Störungen Ataxie und Dysarthrie, die nach relativ kurzer Krankheitsdauer nach 3 Jahren zur Diagnose führen. Die Zeichen der AHO fehlen.

Pat. 6, J.J.

Die Diagnose PHP Typ II bei Hirnatrophie stützt sich auf:
1. gelegentliche Hypocalcämie
2. PTH-Erhöhung
3. den pathol. E-H-T
4. SSGV
5. zystische Veränderungen in den Handwurzelknochen (als Ausdruck überschießender PTH-Wirkung).

Patientin 7, L.E., geb. 1947
Diagnose: PHP Typ I

Seit 1963 in häufiger ambulanter und stationärer Behandlung der Neurologischen und Medizinischen Klinik, zuletzt Sommer 1980

1. Anlaß der Untersuchungen: Häufige tetanische Anfälle, uncharakteristische Beschwerden.

2. Anamnese: Frühkindliche Entwicklung unauffällig. Mit 7 Jahren im Anschluß an eine Nierenbeckenentzündung erster tetanischer Anfall mit Carpopedalspasmen. Mit 10 Jahren komplikationslos verlaufende "Hohlfußoperation". Mit 12 Jahren eitrige Meningitis, daraufhin wieder Anfälle, ca. 2 - 3 pro Woche mit stärkerer Verkrampfung; dabei häufig Hypocalcämie festgestellt (bis 1,75 mMol/l herab), behandelt mit Calciuminjektionen und Dihydrotachysterin, Nachlassen der Anfälle. Mit 15 Jahren erster Aufenthalt in unserer Klinik wegen starker Kopfschmerzen: dabei rachitisches Gebiß, arachnodaktylieartige Finger, Skoliose der WS, leichter Exophthalmus, Doppelbilder beim Blick nach li., sowie leichte Allgemeinveränderungen im EEG festgestellt, die als Meningitisfolge gedeutet wurden. Anschließend Häufung der Anfälle (1 mal pro Woche) und Änderung der Art: jetzt meist mit Bewußtlosigkeit, Dauer bis 3 Stunden, Verkrampfung aller Muskeln; kein Kupieren durch Ablenkung mehr möglich; Ver-

Pat. 7, L.E.

brauch einer Unmenge von Calcium-Tabletten und Injektionen, Dihydrotachysterin, was die Anfallshäufigkeit zwar senkt, aber nicht beseitigt. 12/1966: Calcium = 2 mMol/l, Phosphat = 2,9 mg%; Schilddrüse o. B., Nierenfunktionsstörung ausgeschlossen. Es folgen 4 längere Aufenthalte in Nervenkliniken, dabei als neurologisch unauffällig bezeichnet, aber überschießendes Reflexverhalten und pos. Chvostek'sches Zeichen festgestellt; EEG mehrmals als sicher pathologisch bezeichnet. Während einer Schwangerschaft (1969) keine Anfälle; 3 Tage post partem wieder Anfälle, bis zu 3 pro Woche. Ebenso während der SS keine Alopezie, die vorher bestand. Bei gezielter Abklärung wurde 1970 durch E-H-T und Knochenbiopsie die Diagnose PHP gestellt (Medizinische Klinik). Die damalige neurologische Untersuchung ergab klinisch und im EMG ausgeprägte Tetanie-Zeichen.

3. Familienanamnese: Eltern und 5 Geschwister über 177 cm, Mutter an Mamma-Ca (53 Jahre alt), Vater an Cor pulmonale gestorben. Eine Tante hatte während einer SS tetanische Anfälle. Untersuchung der 5 Geschwister (Medizinische Klinik) ergab bei einem Bruder deutliche Brachymetacarpie beids., osteoporotische Knochenstruktur und eine Hyperphosphatämie von 5,3 mg%.

4. Untersuchungsbefund: (1979, nach 9 Jahren Vitamin D-Therapie) 162 cm/ca. 58 kg, mäßig guter AZ, Rundgesicht, trockene Haut, Parästhesien an Fingern und perioral, beide Daumen erscheinen verkürzt; beids. Hohlfüße, Hallux valgus, Hammerzehen; kariöse Zähne mit circulären Schmelzdefekten, leichter Exophthalmus, diffuse Struma; internistisch sonst o. B., Katarakt ausgeschlossen.
Neurologischer Status: Hyperopie, Strabismus convergens, pos. Chvostek'sches und Trousseau'sches Zeichen, bei Hyperventilation tetanischer Anfall provozierbar; lebhafte MER, feinschlägiger Tremor im Armvorhalteversuch, leichte Gangataxie, leichte dysarthrische Sprachstörung, sonst o.B..

Pat. 7, L.E.

Psyche: hypersensitive Persönlichkeit; klagt häufiges Angstempfinden ohne äußeren Anlaß; die Anfälle sind mit Erinnerung an zwei Angsterlebnisse besetzt: Vergewaltigungsversuch und brutale Familienszene. Gespannte Beziehung zum Vater, enttäuscht über berufliche Situation (anfallbedingte Nachteile).

5. Labor: (Medizinische Klinik) Vor Vitamin D-Therapie ausgeprägte Hypocalcämie bis 1,25 mMol/l, Hyperphosphatämie bis 8,9 mg%; im 24-h-Urin: Calcium 12 - 50 mg/die, Phosphat 200 - 500 mg/die. AA-Werte (1979) im Normbereich einschließlich alkal. Phosphatase, die 1970 gering erhöht war. PTH (1970, vor Vitamin D-Therapie) 106 ng/l (Norm 15 - 40 ng/l); PTH (1979, nach 9 Jahren Vitamin D-Therapie) mit 291 pMol/l (Norm 2 - 30 pMol/l) immer noch massiv erhöht, bei Normocalcämie. Schilddrüsenwerte normal (TBI, T_4).
Kyle-Test (1970): Abfall der Phosphat-Clearance um 24 % (normal mehr als 50 %)

E-H-T: (1970, Medizinische Klinik) Phosphat-Clearance: vor PTH: 12,2; 10,5; 10,5; nach 200 E PTH i.v.: 14,4; 12,5; 8,4; 9,7 ml/min, kein Anstieg der Phosphatausscheidung.
cAMP-Ausscheidung im Urin: vor PTH: 5,7; 12,8; 10,2; nach 200 E PTH i.v.: 8,1; 12,8; 5,7 nMol/min; kein Anstieg. (Urin-Sammlung in 15-Minuten-Perioden vor PTH-Injektion, in 30-Minuten-Perioden danach).

6. EEG: (1970, vor Vitamin D- Therapie) Paroxysmal verändert, Frequenzlabilität, keine Herdhinweise; dysrhythmische Veränderungen unter Hyperventilation.
(1979, nach 9-jähr. Vitamin D-Therapie) leichte Allgemeinveränderungen mit gering vermehrter Zwischenwellentätigkeit.

7. EMG: (1970) Stark pathologische Spontanaktivität nach Provokation, typisch für Tetanie.

Pat. 7, L.E.

8. Evozierte Hirnstammpotentiale: Asymmetrische Antworten, Amplituden des Potentials nach Reizung des re. Ohres niedriger als li.. Latenzen der einzelnen Spitzen beids. im Normbereich.

9. Röntgenbefunde: (1979) Schädel: (1963/1970) jeweils o. B., Schädel (1979): verminderter Kalksalzgehalt, sonst o. B.; Hände: deutliche Brachymetacarpie I bds. mit verbreiterten plumpen Knochenstrukturen, Osteoporose; Füße: Brachymetatarsie I li., Osteoporose.

10. Computer-Tomographie: (1979) zarte Kalkniederschläge im N. caudatus, N lentiformis, Thalamus, vermutlich auch im Kleinhirnmark, symmetrisch angeordnet.

11. Knochenbiopsie: (1979, während Vitamin D-Therapie) mäßiggradige Fibroosteoclasie, Stimulation der Knochenneubildung, mäßige Osteoidose; nicht von primärem Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden.

12. Therapie und Verlauf: Mit 100 000 IE, teilweise auch 200 000 IE Vitamin D_3 täglich wurde nach 4 Wochen Normocalcämie erreicht; die tetanischen Anfälle hörten auf, kehrten aber trotz einer Erhaltungsdosis von 100 000 IE täglich und Normocalcämie nach einigen Monaten wieder und sind auch nach 10-jähriger Vitamin D-Therapie nicht völlig verschwunden. Eine psychogene Komponente der Anfälle ist bei der psychisch sehr labilen Patientin sicher anzunehmen. Ein Suicid-Versuch 1972 mißlang. Nach 9 Jahren ist trotz Normocalcämie noch ein massiv erhöhter PTH-Spiegel nachweisbar. Die Patientin hat gelernt, sich selber unkontrolliert Calcium zu spritzen und verbraucht wegen weiter bestehender Kopfschmerzen viel Analgetika und Schlafmittel.

13. Epikrise und Begründung der Diagnose: Die Krankheit begann mit 7 Jahren und stand 15 Jahre im Zeichen einer Unzahl tetanischer Anfälle bei Hypocalcämie, ehe sie mit 22 Jahren diagnostiziert wurde. Die Persönlichkeitsstruktur ist durch

Pat. 7, L.E.

die Krankheit stark geprägt.
Es handelt sich um einen typischen PHP (Typ I) mit AHO-Zeichen und:

1. Hypocalcämie mit Tetanie-Anamnese
2. erhöhten PTH-Werten
3. pathol. E-H-T (kein Anstieg der cAMP- und Phosphatausscheidung)
4. typischer Knochenbiopsie
5. SSGV

Eine familiäre Belastung liegt vor.

Patientin 8, St.L., geb. 1921
Diagnose: PHP Typ II

mehrere ambulante Untersuchungen seit 1979

1. Anlaß der Untersuchung: Die Patientin wird von der Med. Klinik mit Verdacht auf einen cerebralen Prozeß überwiesen.

2. Anamnese: Unauffällige Kindheitsentwicklung, normale Volksschulbildung, keine ernsthaften Erkrankungen bisher. Eigentlich immer nervös gewesen. Seit 23 Jahren chron. Ekzem der Hände. Vor 15 Jahren wurde vom Frauenarzt eine Hypocalcämie festgestellt und mit Vitamin D-Stoß und -Tabletten behandelt. Seit 10 Jahren Schwindelgefühle, mit Zunahme in den letzten 3 Jahren und Hinzutreten von Kopfschmerzen. In diesem Jahr von Hausarzt erneut Hypocalcämie festgestellt, zu dieser Zeit einmal schüttelfrostähnliches Zittern. Seit 1/2 Jahr ständige Verstärkung der Kopfschmerzen mit Schwindel, Erbrechen und Gleichgewichtsstörungen; Kopfschmerzen sind im Herbst/Winter stärker. In letzter Zeit vergeßlich, Ausbildung einer rauhen Stimme, häufig Obstipation und Diarrhoe im Wechsel, nächtliche Wadenkrämpfe und Parästhesien in Zehen und Fersen. Klage über gelegentlich plötzlich auftretende kurze eigenartige körperliche Empfindungen ("als ginge ein Blitz durch den Körper").

Pat. 8, St.L.

3. Familienanamnese: Eltern (mit 56 bzw. 53 Jahren an Schlagaderverschluß des Beines bzw. bei großer Magenblutung verstorben) und 5 lebende Geschwister sind unauffällig. Eine verstorbene Schwester soll Anfälle und grauen Star gehabt haben. Alle normal groß. Ein Sohn sei nervös, sonst gesund.

4. Untersuchungsbefund: 58 Jahre, 156 cm/68 kg, adipös, trokkenes sprödes Haar, breite kurze Finger, chronisches Ekzem der Hände; an den Füßen li. deutlich sichtbare, re. fragliche Verkürzung der Metatarsale IV und V. Verdacht auf beids. Linsentrübung, Coronarinsuffizienz, sonst internistisch o.B.. Neurologischer Status: Re.-seitige Facialisschwäche (Ptosis des re. Mundwinkels), Rechtsdrall bei geschlossenen Augen, Klage über Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen und Tinnitus im re. Ohr; sonst o. B..

5. Labor: (alle Werte unter Vitamin D-Therapie) Calcium meist Unterrand der Norm, keine Hypocalcämie mehr faßbar, da schon seit 1 Jahr Vitamin D-Therapie. Phosphat und PTH im Normb.; Calcitonin mit 298 pMol/l einmal erhöht (Norm bis 200). Im 24-h-Urin Phosphat mit 558 mg und Calcium mit 2,5 mMol im Normbereich; cAMP einmal erniedrigt. AA-Werte im Normbereich; Schilddrüsenwerte (TBI, T_4, FTI, TSH, TRH-Test) normal.
Kyle-Test: 33 %-iger Abfall der Phosphatausscheidung (normal über 50 %);
E-H-T: normaler cAMP-Anstieg; ungenügender Phosphat-Anstieg (typisch für PHP Typ II)

6. EEG: unregelmäßiges ß-EEG.

7. Evozierte Hirnstammpotentiale: Leichte Schädigung der li. vom N. acusticus zum N. olivaris sup. ziehenden Fasern; in der SEP leichte Schädigung der interhemisphäralen Assoziationsfasern von li. nach re. erkennbar.

8. Röntgenbefunde: Schädel: o. B.; Hände: isoliert liegende Apophyse am Proc.styl.ulnae li., sonst o.B.; Füße: deutliche Brachymetatarsie III bis V li.; verdickte Corticalis des Metatarsale II li. und re.; LWS: flache li.-konvexe Skoliose,

Pat. 8, St.L.

verstärkte Dichte der LWK, Spondylose, Drehgleiten zwischen L4/L5 mit vermindertem Zwischenwirbelraum.

9. Computer-Tomographie: Zarte SSGV beiseits, sonst unauffälliger Befund.

10. Knochenbiopsie: (während Vitamin D-Therapie) unspezifische Markreaktion mit interstitiellem Ödem und vermehrtem Sideringehalt im Knochenmarksretikulum.

11. Therapie und Verlauf: Normocalcämie bei 100 000 IE pro Woche bis 50 000 IE pro 2 Wochen Vitamin D_3, trotz unregelmäßiger Einnahme; weiterhin uncharakteristische Beschwerden mit Kopf- und Gliederschmerzen; depressive Phasen; gelegentlich nächtlich Wadenkrämpfe. Insgesamt subjektive Verschlechterung; Schwindelattacken und Fallneigung sind verschwunden.

12. Epikrise und Begründung der Diagnose: Es handelt sich um eine schleichende Form der Erkrankung mit später Manifestation im mittleren Erwachsenenalter (mit ca. 40 Jahren). Im Vordergrund stehen hypocalcämisch bedingte Störungen (trophische Störungen, tetanische Zeichen) und uncharakteristische Beschwerden. Plötzlich auftretende neurologische Ausfälle (Facialiparese, Gleichgewichtsstörungen) führen schließlich, nach klinischem Verdacht auf Kleinhirnbrückenwinkelprozeß, über die Feststellung der SSGV zur Diagnose PHP im Alter von 58 Jahren. Die Diagnose PHP Typ II ist begründet durch:

1. Hypocalcämie und Tetanie in der Anamnese
2. pathol. E-H-T (mit stimulierbarer cAMP- aber ohne Phosphatausscheidung: typisch für PHP Typ II)
3. AHO-Zeichen (Brachymetatarsie)
4. SSGV

Abb. 9: Ellsworth-Howard-Test einer Normalperson. Ausreichender Anstieg von cAMP- und Phosphatausscheidung nach 200 E i.v. Gabe von Parathormon.

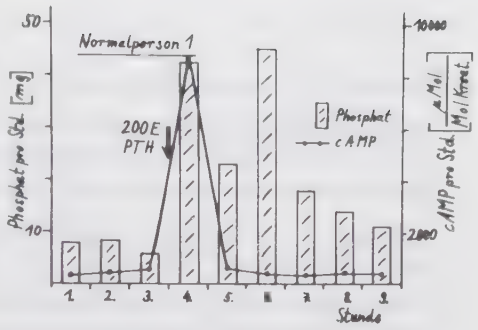
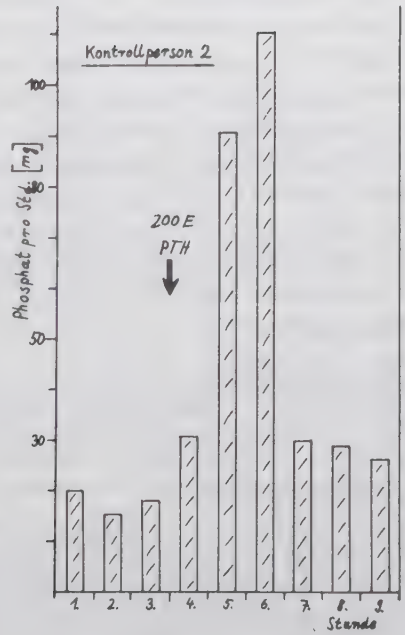


Abb. 10: Ellsworth-Howard-Test einer Normalperson. Über 5-facher Anstieg der Phosphatausscheidung nach i.v.Gabe von 200 E Parathormon.



Patientin 9, W.Ch., geb. 1960
Diagnose: PHP

ambulante Untersuchung 5.5.77

1. Anlaß der Untersuchung: Die seit drei Jahren dialysepflichtige Patientin kommt von der Medizinischen Universitätsklinik mit Verdacht auf cerebrale Verkalkungen.

2. Anamnese: (nach Unterlagen der Universitätskinderklinik) Frühgeburt (1600 g/40 cm), unreif, deshalb 4 Monate Krankenhausaufenthalt; entlassen mit 2800 g/50 cm. Mit 6 Monaten 2. Krankenhausaufenthalt wegen Dystrophie (3100 g/54 cm); wegen Nahrungsverweigerung 4 Monate Sondenernährung; damals als körperlich, psychisch-intellektuell und statisch-motorisch retardiert bezeichnet. Rachitisprophylaxe mit 2 mal 15 mg Vitamin D_3 i.m.. Mit 12 Monaten immer noch 9 cm unterlängig. Mit 14 Monaten erneut im Krankenhaus (Dystrophie, Nahrungsverweigerung). Besuch der Sonderschule mit angeblich guten Leistungen, Abgang nach der 7. Klasse wegen häufiger Erkrankungen. Menarche mit 10 Jahren, bleibend unregelmäßige Menses. Mit 13 Jahren im Anschluß einer Tonsillektomie und Polypektomie Entwicklung eines nephrotischen Syndroms mit Hypertension und Pleuritis; wegen fortschreitender Niereninsuffizienz ab Juli 1974 zuerst Peritoneal- dann Hämodialyse-Behandlung bis jetzt. Seit Anfang 1977 zunehmende Herzinsuffizienz mit rezidivierenden Körperhöhlenergüssen.

3. Familienanamnese: Vater hatte cerebrale Anfälle, starb an Herzinfarkt. 5 Geschwister seien normal groß und gesund; Vater und 2 Geschwister haben kurze und krumme Finger.

4. Untersuchungsbefund: 14-jährige Patientin, 137 cm/25 kg; stark reduzierter AZ; proportionierter Minderwuchs, Sattelnase, Makroglossie, Stummelzähne mit schweren Zahnschmelzdefekten, schuppende und trockene Haut, mangelnde Schambehaarung. Tatzenförmige und plumpe Hände; gedrungene Füße mit krallenförmigen Zehen; Finger und Zehen I und III bis V

Pat.9, W.Ch.

beidseits deutlich verkürzt; Fußskelett stark deformiert mit V-Stellung der 1. und 2. Zehe.
Internistische Diagnose (Medizinische Klinik): dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Hypertonie, globale Herzinsuffizienz bei Verdacht auf Herzvitium, HB-Ag-positive Hepatitis, Verdacht auf Fahr'sche Pseudokalkablagerungen.
Neurologischer Status: unauffällig
Psyche: debiler Eindruck, aber gutmütig und zugänglich.

5. Labor: Im Stadium der beginnenden Niereninsuffizienz (1974) starke Hypocalcämie und Hyperphosphatämie, steigende Kreatinin- und Harnstoffwerte; subnormale alkalische Phosphatase. Während der Dialyse Calciumwerte meist im unteren Normbereich; 8/77: Calcium 2.05 mMol/l, Phosphat 3,3 mg%; Kreatinin 7,6 mg%; Harnstoff-N 54 mg%; alkal. Phosphatase 150 U/l; Hb 6,5 g%, Hk 21 %, Leukozyten 6500; Sgot und SGPT im Normbereich. PTH-Bestimmung und E-H-T konnten wir nicht mehr vornehmen.

6. Röntgenbefunde: Schädel: o.B., keine Verkalkungen. Hände: Brachymetacarpie I beidseits, re. deutlicher als li., sowie III bis V beidseits. Füße: Brachymetatarsie I re. angedeutet, III bis V beidseits deutlich.

7. Eine Computer-Tomographie wurde nicht durchgeführt, da die Patientin nicht mehr länger liegen konnte.

8. Therapie und Verlauf: Die seit 1974 dialysepflichtige Patientin verstarb mit 16 3/4 Jahren im Oktober 1977 nach zunehmender cardialer Dekompensation an den Folgen ihres Nierenversagens. Eine Vitamin D-Therapie wurde nicht durchgeführt. Calcium war während der Dialyse meist im Normbereich.

9. Ergebnis der Autopsie: Pathologisch-anatomische Diagnosen: pyelonephritische Schrumpfniere beidseits (Nierengewicht je 5 g) mit totaler Parenchymvernarbung und Arterio-Arteriolosklerose. Zustand nach langjähriger Hämodialyse

Pat. 9, W.Ch.

mit Siderose der Hepatocyten, Sternzellen und der Milz. Ausgeprägte, typische Zeichen chronischer Stauung mit akuter Überlagerung im großen und kleinen Kreislauf. Hypertrophie des li. und re. Ventrikels. Rezidivierende alte und frische Lungenembolien. Fahr'sche Pseudokalkablagerungen in den Stammganglien (als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz gedeutet, wobei die Verdachtsdiagnose PHP den Pathologen nicht bekannt war). Todesursache war Herzversagen.

10. Epikrise und Begründung der Diagnose: Die Grundkrankheit ist ein PHP, der von Geburt an bestand und zur starken Beeinträchtigung der körperlichen und geistigen Entwicklung geführt hat. Die Patientin weist die skelettären Zeichen der AHO in voller Ausprägung auf: sie ist stark minderwüchsig, Hand- und Fußskelett zeigen die typischen Verkürzungen. Sie ist geistig retardiert. Auch die Zahnschmelzdefekte und trophischen Hautstörungen lassen auf lange hypocalcämische Phasen während des Wachstums schliessen. Die lebenslang ausgeprägte Infektanfälligkeit muß wohl in Zusammenhang mit der chronischen Hypocalcämie gesehen werden. Eine Einordnung (Typ I oder II) war nicht mehr möglich, da kein E-H-T durchgeführt werden konnte. Die Patientin starb mit 16 Jahren an den Folgen ihrer Niereninsuffizienz bei pyelonephritischen Schrumpfnieren.

Patient 10, N.R., geb. 1960
Diagnose: PHP

Untersuchung am 1.3.79

1. Anlaß der Untersuchung: Patient wird in auswärtiger Klinik aufgesucht, nachdem uns seine Erkrankung bekannt wurde.

2. Anamnese: Risiko-Schwangerschaft (5-wöchige Seereise mit dauerndem Erbrechen, leichte EPH-Gestose in den letzten Wochen), Zangengeburt, Geburtsdauer etwa 25 Stunden, Geburtsgewicht 3000 g. Laufen und Beginn des Sprechens mit 1 Jahr, bald darauf Entwicklungsverzögerung besonders der Sprachentwicklung. Untersuchung des Dreijährigen in auswärtiger Universitätsklinik ergab einen intellektuellen Reifungsrückstand von 1 Jahr, während die körperliche Entwicklung über der Altersnorm lag. Mit 5 Jahren Beginn einer Sprachheilbehandlung. Mit 7 Jahren Einschulung. Er fällt wie schon im Kindergarten durch unangepaßtes und aggressives Verhalten auf. Mehrmalige nervenärztliche Konsultationen ergeben Hinweise auf eine organische Hirnschädigung: verwaschene Sprache, kaum auslösbare Eigenreflexe, Muskelhypotonus;path. EEG mit leichtem Herdbefund frontal/präzentral re. mit Verdacht auf erhöhte cerebrale Anfallsbereitschaft. Daraufhin 3 Jahre lang "prophylaktische Antiepileptikatherapie". Kontroll-EEG dann "weitgehend normal". Im 14. Lj. 1. Grand-Mal-Anfall bei Hypocalcämie, bei stationärer Aufnahme Verdacht auf eine Calciumstoffwechselstörung geäußert; Wiederaufnahme einer antiepileptischen Therapie. Anläßlich weiterer Abklärung 1/2 Jahr später in der Universitätsklinik Ulm wird der dringende Verdacht auf einen PHP geäußert und eine Kontrolluntersuchung in 1 Jahr vorgeschlagen; wiederholt normaler Serumcalciumspiegel. Der Junge bleibt bei antiepileptischer Therapie weiter psychisch und verhaltensmäßig stark auffällig; er begeht vermehrt aggressive Handlungen, zunehmend mit sexuellem Bezug. 1/2 Jahr nach Diagnosestellung kommt es zur Tötung eines Jungen; seitdem in psychiatrischer Verwahrung. In den Monaten

Pat. 10, N.R.
vorher wurde wegen der zunehmenden Aggressivität mehrmals von neurologischer Seite nach einer organischen Ursache gefahndet. Außer Minderbegabung und psychischer Retardierung wurden keine pathologischen Befunde erhoben.

3. Familienanamnese: Mutter 41 Jahre, 165 cm, deren 5 Geschwister sowie deren Eltern alle gesund (bis auf einen zuckerkranken Bruder). Vater 43 Jahre, 183 cm, gesund.
1 Schwester des Patienten ebenfalls körperlich und psychisch völlig unauffällig.

4. Untersuchungsbefund: (1979) Jetzt 19-jähr. Patient, 186 cm/72 kg, äußerlich und internistisch völlig unauffällig.
Neurologischer Status: Bleibender Endstellungsnystagmus, keine auslösbaren Eigenreflexe, deutliche Dysarthrie; Carpopedalspasmen während der Untersuchung. Sonst o.B.
Psyche: Unauffälliges kooperatives Verhalten, wirkt normal intelligent.

5. Labor: Bis 1975 mehrmals Hypocalcämie und Hyperphosphatämie festgestellt, seitdem (auch nach eingestellter Vitamin D-Therapie) immer Normocalcämie, Phosphat meist erhöht.
PTH: 5/75 10,2 ng/ml; 12/76 2,7 ng/ml (Norm bis 1.0 ng/ml); 9/77 50 pMol/l (Norm bis 120 pMol/l) unter Vitamin D-Therapie; 5/78 nach 3-wöchigem Absetzen von Vitamin D 13 pMol/l (Norm bis 20 pMol/l); 3/79 20 pMol/l (Norm bis 30 pMol/l);
Calcitonin 127 pMol/l (Norm bis 100);
Anfangs stark erhöhte alkalische Phosphatase unter Vitamin D-Therapie rückläufig: 950; 545; 275 U/l (Norm bis 200 U/l).
Hydroxyprolinausscheidung vor Therapie stark erhöht: 820 uMol/m^2 KOF/die (Norm bis 175); dann normal. Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin: 24-h-Urin vor Vitamin D- Therapie mit 0,9 mMol (Norm 2,5 - 10 mMol) und 12 mMol (Norm 10,8 - 32 mMol) subnormal. Kreatinin im Normbereich. cAMP-Ausscheidung unter Basisbedingungen im Urin im Normbereich.
Im Liquor (2/76) 17/3 Zellen und 24 mg% Gesamteiweiß (norm.).
Schilddrüsenfunktionsstörung ausgeschlossen. Chromosomenanalyse: normaler männlicher Karyotyp.

Pat. 10, N.R.

6. EEG: (unter antiepileptischer Therapie) Wiederholt unspezifisch leicht abnormer Befund ohne Krampfpotentiale und Seitenhinweis.

7. EMG: (unter Vitamin D-Therapie) Unauffällig, kein Hinweis für neuromuskuläre Übererregbarkeit.

8. Röntgenbefunde: (1978) Schädel, Hände, Füße, BSW, HWS: keine Auffälligkeiten.

9. Computer-Tomographie: (1975) Im re. Hippocampus-Uncus-Gebiet, an der medialen Begrenzung des re. Temporallappens fendet sich ein runder zystischer Bereich von Liquordichte mit 12 mm Durchmesser; Ventrikelsystem zart und mittelständig; keine Verkalkungsstrukturen.
Bestätigung des Befundes bei wiederholten Untersuchungen.

10. Knochenbiopsie: (vor Vitamin D-Therapie) Erheblich gesteigerte osteoklastäre Resorption und Stimulation des Knochenumbaus, mit Ausbildung sogenannter brauner Tumoren. Differentialdiagnosen: Vitamin D-resistente Rachitis, PHP.

11. Therapie und Verlauf: Seit der Tat befindet sich der Patient in psychiatrischer Verwahrung, die auch nach dem Gerichtsurteil weiter angeordnet ist. Ab 3/77 Durchführung einer Vitamin D-Therapie mit 10 000 E täglich. Es bestand seit Anfang 1975 ständig auch schon vor Therapie Normocalcämie. Der Phosphatspiegel war meist leicht erhöht, bis max. 5,5 mg%. Der vor Therapie stark erhöhte PTH-Spiegel war nach 6 Monaten normal. Die Normalisierung der erhöhten alkalischen Phosphatase und der Hydroxyprolinausscheidung nahm längere Zeit (ca. 1 Jahr) in Anspruch. Es traten keine epileptischen Anfälle mehr auf; seit 1975 wird ständig eine antiepileptische Therapie beibehalten.
Nach psychiatrischer Unterbringung zeitweise gut angepaßtes Verhalten; gelegentlich noch aggressive Phasen, wie auch bei anderen Anstaltsinsassen. Von einer Normalisierung kann nicht gesprochen werden.

Pat. 10, N.R.

12. Epikrise und Begründung der Diagnose:

Bei dem Patienten liegt sowohl ein frühkindlicher Hirnschaden als auch ein PHP vor. Der frühkindliche Hirnschaden ist Folge einer Risikoschwangerschaft mit leichter EPH-Gestose in den letzten Wochen und einer sicheren asphyktischen Phase während der 25 Stunden dauernden Zangengeburt. Es trat in den folgenden Jahren eine Verzögerung der geistigen und vor allem sozialen Entwicklung auf, die zu ausgeprägten Verhaltensstörungen mit stark aggressiver Komponente geführt haben. Ein morphologisches Substrat findet sich in einem Substanzdefekt im re. Temporallappengebiet von 12 mm im Durchmesser, im Bereich der für Emotionalität und Affekt wichtigen Gebiete. Zu einem eklatanten neurologischen Symptom führt der PHP zum ersten Mal im 15. Lebensjahr mit einem epileptischen Anfall bei Hypocalcämie. Die Diagnosestellung erfolgt schon 1/2 Jahr später, nachdem weiterhin eine Hypocalcämie bestand. Welchen Einfluß der PHP auf die Entwicklung des Jungen hatte, ist nicht sicher zu sagen. Psychische Veränderungen dieser Art sind beim PHP beschrieben. Das Manifestationsalter entspricht dem Durchschnitt. Zeichen der AHO fehlen völlig. Die Diagnose beruht auf:

1. Hypocalcämischen Phasen und der häufig vorhandenen Hyperphosphatämie, sowie der subnormalen Calcium- und Phosphatausscheidung im Urin
2. den erhöhten PTH-Werten, die sich unter Vitamin D-Therapie normalisieren
3. der typischen Knochenhistologie im Sinne einer gesteigerten PTH-Wirkung.

Patientin 11, H.H., geb. 1948
Diagnose: idiopathischer Hypoparathyreoidismus

Konsiliarische Untersuchung am 20.8.1977

1. Anlaß der Untersuchung: Computer-Tomographie bei unklarem Koma nach Sectio wegen frühzeitigem Blasensprung.

2. Anamnese: Keine ernsthaften Erkrankungen. Mit 13 Jahren wurde eine zarte Katarakt der hinteren Schale bei Visus von 0,8 festgestellt; mit 25 Jahren eine weiter fortgeschrittene Katarakt der vorderen und hinteren Schale bei Visus von 0,6. Mit 25 Jahren Totgeburt (2650 g), mit 26 Jahren Sectio-Entbindung 14 Tage vor Termin (2800 g). In den letzten 2 Jahren tetanische Anfälle bei festgestellter Hypocalcämie, deshalb Calciuminjektionen. Verlauf der 3. Schwangerschaft anfangs unauffällig, gegen Ende gelegentlich dicke Beine. Am 11.8.1977 nach vorzeitigem Blasensprung in der 36. SS-Woche (Abgang grünen Fruchtwassers) komplikationslose Sectio-Entbindung (1670 g/43 cm). Die folgenden 2 Tage in gutem Zustand, voll ansprechbar. Ab 3. Tag zunehmende Eintrübung; weiter Entwicklung einer massiven EPH-Gestose mit Bewußtlosigkeit, eklamptischen Anfällen, zunehmende Niereninsuffizienz, Lungenödem und Anämie bis zum 8. Tag. Am 4. Tag Hypocalcämie von 1,25 mMol/l. Am 19.8.77 Verlegung von auswärts an die Medizinische Universitätsklinik Würzburg zur Dialysebehandlung.

3. Untersuchungsbefund: Bei Aufnahme bewußtlos, Spontanatmung; seitengleich enge Pupillen mit pos. Lichtreaktion; li. deutliches, re. fragliches Babinski-Zeichen. RR 140/90, Puls 140/min. Abdomen unauffällig (reizlose Sectionarbe). Augenärztlicher Befund: Radspeichen-Katarakt, in der Peripherie sehr dicht (typische Tetanie-Katarakt). Augenhintergrund entsprechend einer Eklampsie, keine Stauungspapille. 160 cm/60 kg.

4. Labor: Hypocalcämie von 1,75 - 2,05 mMol/l, bei Dialyse nicht behebbar; Hyperphosphatämie 6,4 mg%. Kreatinin 12,9 mg%, Harnstoff-N 192 mg%, Na 136, K 5,3 mVal/l;

Pat. 11, H.H.

pH 7,46, pCO_2 44, pO_2 95 Torr. SGOT 18, SGPT 12, CPK 52, LDH 1330 U/l. Quick 35 %, PTT 51,8, Thrombinzeit 34,5 Sek. Thrombocyten 88000; Faktor V 114 %; Serum-Lipase 783 U/l. BB: Hb 13,1 g%; Ery 4,5 Mill.; Leuko 24900; starke Linksverschiebung im Diff.-BB. Massenhaft Erytrocyten und Leukocyten im Urin. Proteinurie 0,5 g/die.

5. EEG: Schwere Allgemeinveränderung mit re.-Betonung, typischer Befund wie bei metabolischem Koma.

6. Röntgenbefund: Schädel: girlandenförmige Verkalkungsstrukturen im Stammganglienbereich.

7. Computer-Tomographie: Ausgeprägte symmetrische Verkalkungen in Medulla, Kleinhirn, Mittelhirn und Stammganglien.

8. Therapie und Verlauf: Zunehmende Oligurie bis Anurie, tägl. 4 - 6 Stunden Hämodialyse, unveränderte Hypocalcämie (1,5 - 2 mMol/l); weitere Einschränkung der neurologischen Funktionen: (20.8.77) Entwicklung eines Dezerebrationssyndroms mit Strecksynergismen beider Arme, beids. pos. Pyramidenzeichen, li. deutliches Bulbuspendeln. Entwicklung einer Bronchopneumonie mit pulmonaler Insuffizienz macht maschinelle Beatmung notwendig. Patientin stirbt schließlich am 26.8.77 unter den Zeichen eines toxischen Kreislaufversagens bei Hyperthermie von 41°C.

9. Ergebnis der Autopsie: Reichlich nekrotisches Material im Cavum uteri; mehrere infizierte Hämorrhagische Lungeninfarkte beids. mit Verschluß der zugehörigen Pulmonalarterienäste durch frischere beginnend organisierte Embolie; fibrinös-eitrige Pleuritis mit 300 ml gelblich trübem Exsudat; abszendierende Bronchopneumonie, Tracheobronchitis mit Tracheomalazie, Beatmungslunge mit hyalinen Membranen. Septische Milzschwellung, multiple kleine hämorrhagische Nierenrindeninfarkte mit sekundärer Verkalkung. Frische eitrige Peritonitis mit 300 ml trübem Erguß. Hämorrhagische Diathese mit multiplen Ekchymosen in Haut, Endocard,

Pat. 11, H.H.

Nierenbecken, Blasenschleimhaut und subpleurale petechiale Blutungen. Candida-Infektion des Duodenums.
Hirnsektion: Ausgeprägte eitrige Klebsiellen-Meningitis mit Trübung der Leptomeninx im Bereich der Hirnbasis besonders der Fossa lat. cer. beids.. Idiopathischer Hypoparathyreoidismus mit hypoplastischen bzw. teilweise nicht nachweisbaren Epithelkörperchen mit ausgedehnten Hirnverkalkungen als Folge: perivaskuläre, teilweise konfluierte Pseudokalk-Kalkkugeln im Cortex (bes. im Frontallappen am Übergang von grauer und weißer Substanz), Pons, Kleinhirnmark, sowie ausgeprägt in den Stammganglien beids., bes. zwischen innerer Kapsel und Putamen/Pallidum.
Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypoparathyreoidismus; Hirnverkalkung; Zustand nach Sectio.
Todesursache: Sepsis

10. Epikrise und Begründung der Diagnose: Bei der Patientin lag ein autoptisch gesicherter idiopathischer Hypoparathyreoidismus mit hypoplastischen bzw. teilweise nicht nachweisbaren Epithelkörperchen vor, der von Kindheit an (Tetanie-Katarakt mit 13 Jahren nachgewiesen) bis zum Tod (zunehmende Katarakt) bestanden haben muß, und der in den letzten 2 Jahren zu tetanischen Anfällen bei nachgewiesener Hypocalcämie geführt hat. Ein Zusammenhang mit 3 pathol. Schwangerschaftsverläufen (mit 25 Jahren Totgeburt, mit 26 Jahren und 29 Jahren vorzeitige Sectio-Entbindungen) ist zu vermuten. Die Todesursache war eine Sepsis, wahrscheinlich als Folge der vorausgegangenen Sectio. Im Rahmen der Sepsis kam es zur Embolisation von infiziertem thrombotischen Material in Lunge und Nierenrinde, sowie zu einer ausgeprägten eitrigen Klebsiellen-Meningitis, die die Bewußtseinseintrübung erklärt. Ein akutes Nierenversagen als Sepsis-Folge machte eine Hämodialyse-Therapie erforderlich. Die massiven Hirnverkalkungen sind typische Folge des iHP.

			Serum			Ellsworth-Howard-Test							
			Calcium (mMol/l)	PTH (pMol/l)	Kr.-Cl. (ml/min.)	Phosphat (mg/Std.)		Ph-Cl/Kr-Cl (%)		TPR (%)		cAMP (µMol/Mol Kr.)	
						vor PTH	max. nach PTH	vor PTH	max. nach PTH	vor PTH	min. nach PTH	vor PTH	max. nach PTH
PHP Typ I	P 1, M.E.	1.Test	1,45	-	-	-	-	-	-	-	-	378	331
		2.Test	2,15	33	100	14,8	18,8	6,4	10,2	93,6	89,8	321	693
	P 3, E.E		1,6	84	132	19,9	14,5	4,2	5,0	95,8	95,0	192	371
	P 5, B.H.		2,0	9	165	9,9	40,5	2,7	12,4	97,3	87,6	239	260
PHP Typ II	P 2, S.R.	1.Test	2,15	17	-	-	-	-	-	-	-	152	1953
		2.Test	2,5	5	100	9,6	20,7	3,9	20,2	96,1	79,8	772	6198
	P 4, St.H.	1.Test	1,6	44	94	4,8	12,9	1,7	6,3	98,3	93,7	606	4375
		2.Test	2,15	no	93	21,4	82,5	7,7	20,0	92,3	80,0	312	10000
		3.Test	2,3	no	95	20,9	58,4	6,8	19,2	93,2	80,8	683	20000
	P 6, J.J.		2,0	36	55	13,6	29,0	13,3	18,8	86,7	81,2	653	3800
	P 8, S.L.		2,2	3	99	28,5	41,4	12,7	20,2	87,3	79,8	556	16893
	Normalperson		2,2	8	107	7,1	43,2	5,6	19,8	94,4	80,2	452	8762

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Ellsworth-Howard-Tests mit den aktuellen Calcium- und Parathormonwerten im Serum. Stündliche Urin-Sammelperioden. Vor PTH-Injektion handelt es sich um den Durchschnittswert, danach um den maximalen (bei TPR minimalen) Wert. Der 2. und 3. Test einer Person, sowie die Tests bei Pat. 5 und 8 wurden während, die übrigen vor Vitamin D-Therapie gemacht. Abkürzungen: Ph-Cl/Kr-Cl = Quotient aus Phosphat- und Kreatinin-Clearance; TPR = tubuläre Phosphat-Rückresorption; Kr.= Kreatinin; no=normal.

Normbereich PTH 2 - 30 pMol/l.

	Patient ↓ / Stunde →		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
PHP Typ I	Pat. 1, M.E.	1.Test	300	400	434	334	291	298	380	416	-
		2.Test	249	360	326	461	177	693	336	325	-
	Pat. 3, E.E.		225	328	213	371	266	200	264	295	341
	Pat. 5, B.H.		273	222	222	218	266	237	176	251	284
PHP Typ II	Pat. 2, S.R.	1.Test	159	140	156	1953	332	304	398	364	156
		2.Test	283	678	1336	6198	4557	1377	462	390	-
	Pat. 4, St.H.	1.Test	545	600	674	4375	1150	583	509	516	-
		2.Test	320	284	332	10000	4502	1038	615	205	205
		3.Test	584	682	783	20000	1107	1695	1130	446	479
	Pat. 6, J.J.		680	630	650	3800	-	-	-	-	-
	Pat. 8, S.L.		381	474	813	16893	12882	1017	813	904	1356
	Normalperson (1)		331	459	566	8767	614	378	358	454	407
	Normalperson (4)		381	474	813	16893	12882	1017	815	904	1356
	Normalperson (5)		439	739	904	92208	9706	832	791	542	500

Tabelle 10: Ellsworth-Howard-Test. cAMP-Ausscheidung im Urin in µMol/Mol Kreatinin pro Stunde bei 3 Patienten mit PHP Typ I, 4 Patienten mit PHP Typ II und 3 Normalpersonen. Der 2. und 3. Test einer Person sowie die Tests bei Pat. 5 und 8 fanden während, die übrigen vor Vitamin D-Therapie statt. Nach der 3. Stunde erfolgte i.v. Injektion von 200 E Parathormon.

	Patient ↓ / Stunde →		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
PHP Typ I	Pat. 1, M.E.	2.Test	19,5	12,4	11,6	11,0	18,8	17,7	20,3	16,3	-
	Pat. 3, E.E.		-	58,5	19,9	11,5	11,0	14,5	8,5	5,8	10,1
	Pat. 5 B.H.		-	9,7	9,9	40,5	30,8	39,2	-	32,0	-
	Pat. 7, L.E.		-	44,0	35,8	35,7	26,2	26,5	-	-	-
PHP Typ II	Pat. 2, S.R.	2.Test	54,2	10,1	8,4	12,3	20,7	-	-	-	-
	Pat. 4, St.H.	1.Test	7,9	3,4	3,1	10,7	12,9	6,1	6,8	7,6	9,5
		2.Test	-	51,6	21,4	9,5	37,6	82,5	27,5	10,6	17,5
		3.Test	22,0	18,5	22,2	24,0	56,4	25,9	29,0	17,4	13,5
	Pat. 6, J.J.		13,3	13,6	13,9	29,0	25,0	15,0	16,0	-	-
	Pat. 8, S.L.		74,3	31,2	25,9	41,4	39,8	24,2	23,0	23,1	19,4
	Normalperson (1)		7,3	8,0	5,9	43,2	22,7	45,0	17,8	16,5	11,0
	Normalperson (2)		20,0	15,3	18,1	30,7	80,5	110,3	29,7	28,5	26,1
	Normalperson (3)		14,5	18,5	20,0	64,5	75,8	70,2	-	-	-

Tabelle 11: Ellsworth-Howard-Test. Phosphatausscheidung im Urin in mg pro Stunde bei 4 Patienten mit PHP Typ I, 4 Patienten mit PHP Typ II und 3 Normalpersonen. Der 2. und 3. Test einer Person sowie die Tests bei Pat. 5 und 8 fanden während einer Vitamin D-Therapie statt, die übrigen Tests vor Vitamin D-Therapie. Nach der 3. Stunde erfolgte i.v. Injektion von 200 E Parathormon. Normal: Anstieg der Phosphatausscheidung nach Parathormongabe um mindestens den Faktor 4.

IV. Diskussion

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter unseren 10 PHP-Patienten befinden sich 6 Frauen und 4 Männer. Während in der Literatur meist von einem etwa zweifachen Überwiegen der Frauen berichtet wird (SCHWARZ, 1964; SPECH & OLAH, 1974), haben unsere wie die 20 Patienten von WERDER et al. (1978) ein fast ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis.
Das Durchschnittsalter unserer Patienten beträgt bei Diagnosestellung 33,5 Jahre, mit einer Spannweite von 14 bis 58 Jahren, wobei dasjenige der Frauen mit 30 Jahren deutlich niedriger liegt als das der Männer mit fast 40 Jahren. BRONSKY et al. (1958) geben in ihrer frühen Übersicht über den PHP, die auch Kindheitsfälle erfaßt, ein Durchschnittsalter von 20 Jahren an. Die Patienten von WERDER et al. (1978; aus einer Kinderklinik) haben dagegen schon ein Durchschnittsalter von nur 12 Jahren.
Betrachtet man den (anamnestisch anzunehmenden) Krankheitsbeginn unserer Patienten, so ergibt sich ein anderes Bild. Hier stellen sich eindeutig zwei Gruppen dar: eine größere (7 Patienten) mit Krankheitsbeginn in der Kindheit (Durchschnitt 8.Lebensjahr; Spanne von Geburt bis zum 15. Lj.) und eine kleinere Gruppe (3 Patienten) mit einem Krankheitsbeginn im relativ späten Erwachsenenalter (Durchschnitt 45 Jahre). Bei Diagnosestellung hat erstere Gruppe ein Durchschnittsalter von 25 Jahren, letztere jedoch von 53 Jahren. Die Zeit zwischen Erstsymptomen und Diagnose beträgt bei ersterer Gruppe 18, bei letzterer dagegen nur 9 Jahre. Es lassen sich also zwei Gruppen herauskristallisieren: Eine größere mit Krankheitsbeginn in der Kindheit und sehr langer Krankheitsdauer bis zur Diagnose, und eine kleinere mit später Manifestation und erheblich kürzerer Symptomdauer bis zur Diagnose.
Insgesamt entspricht die Krankheitsdauer bis zur Diagnose

mit 15 Jahren etwa der von BENNETT et al. (1959) mitgeteilten. Den Krankheitsbeginn datieren BRONSKY et al. (1958) auf 8,5 Jahre, ähnlich wie in unserer ersteren Gruppe. Nach den Zahlen von WERDER et al. (1978) verschiebt sich das Diagnosealter zunehmend nach unten, was eine Verkürzung des Intervalls zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung bedeutet. Unsere 3 ältern Patienten bieten allerdings keine der früher für den PHP für typisch gehaltenen Symptome (wie AHO-Zeichen und ausgeprägte Hypocalcämie) und wären deshalb früher kaum erfaßt worden.
Insgesamt gesehen manifestiert sich der PHP also hauptsächlich in der Kindheit und im frühen Erwachsenenalter; es gibt aber auch Spätmanifestationen im mittleren Erwachsenenalter.

2. Diagnostik

2.1. Serumwerte

2.1.1. Calcium und Phosphat

Eine Hypocalcämie bzw. hypocalcämische Phasen konnten bei allen Patienten nachgewiesen werden. In zwei Fällen (Pat. 2 und 6) war dazu eine längere Beobachtungsdauer mit häufigen Bestimmungen nötig (vgl. auch SCHWARZ, 1964; WERDER, 1979). Eine Hyperphosphatämie ließ sich in nur zwei Fällen nicht erfassen: Pat. 8 stand seit längerem unter Vitamin D-Therapie; Pat. 6 zeigte nur zweimal eine kurze hypocalcämische Phase.

2.1.2. Parathormon

Der für einen PHP charakteristische erhöhte PTH-Spiegel im Blut ist wie die Hypocalcämie gelegentlich nur durch häufige Kontrollen zu erfassen. In den beiden Fällen, wo wir sie nicht mehr erfassen konnten (Pat. 5 und 8), standen die Patienten schon unter Vitamin D-Therapie. Im Zustand einer ausgeprägten Hypocalcämie ist eine PTH-Erhöhung natürlich am wahrscheinlichsten (STÖGMANN & FISCHER, 1975). Deshalb sollte vor der Korrektur der Hypocalcämie die PTH-Bestimmung im Blut vorgenommen werden. Die schnelle Depression eines

erhöhten PTH-Spiegels bei Hypocalcämie durch Calciuminfusion, wie es CHASE et al. (1969a) und RODRIGUEZ et al. (1974) zeigten, konnten wir an Pat. 4 erfassen: innerhalb von 3 Stunden war der PTH-Spiegel von 44 pMol/l auf 7 pMol/l gesunken. Bei der PTH-Bestimmung wird allerdings das erheblich längerlebige, jedoch biologisch unwirksame C-terminale Ende gemessen, während die an das N-terminale Ende gebundene biologische Aktivität nur eine Halbwertzeit von 10 Minuten hat. Die übliche C-terminale Bestimmungsmethode kann also sehr schnelle Veränderungen nicht erfassen.
Die Normalisierung des stark erhöhten PTH-Spiegels bei Pat. 1 während Vitamin D-Therapie dauerte ca. 2 Jahre (siehe Abb. 2b). In zwei anderen Fällen (Pat. 2 und 4) konnte erst nach Absetzen oder bei unregelmäßiger Einnahme ein erhöhter PTH-Wert gemessen werden (Abb. 6b, 4b). Die PTH-Erhöhung bewegt sich meist zwischen dem 1 bis 2-fachen des oberen Normwertes, stärkere Erhöhungen sind selten (Mutter von Pat. 2). Eine Erniedrigung des Serumwertes von 25-OH-Vit.-D fand sich nur bei Pat. 4. Hier ist eine Malnutrition im Zustand der überwiegend parenteralen Ernährung als Ursache wahrscheinlich.

2.2. Der E-H-T und die diagnostische Einordnung des PHP als Typ I und II
- Bemerkungen zur Pathogenese -

Der E-H-T ist auch weiterhin, trotz aller Interpretations- und Abgrenzungsschwierigkeiten zu Normalpersonen hin, die entscheidende Untersuchung zur Diagnose des PHP. Dies vor allem auch deshalb, weil die frühere Vorstellung, ein PHP müsse mit den Stigmata der AHO verknüft sein, wohl nur in den selteneren Fällen zutrifft (WERDER, 1979). Der E-H-T bot auch den einzigen Zugang zum pathogenetischen Verständnis des PHP und zu dessen weiterer Unterteilung in zwei Untergruppen (Typ I und II). Dabei verstehen wir, wie jetzt fast allgemein in der Literatur, unter dem E-H-T nicht nur

die Bestimmung der Phosphatausscheidung im Urin nach PTH-Injektion, was ursprünglich von ELLSWORTH und HOWARD (1934) beschrieben wurde, sondern auch die gleichzeitige Bestimmung der cAMP-Ausscheidung (CHASE et al., 1969a; AURBACH et al., 1970). Beim PHP Typ I läßt die Bestimmung der cAMP-Ausscheidung (DREZNER et al., 1976b) eine eindeutige Abgrenzung zu Normalpersonen zu.

Wir führten den E-H-T, teilweise wiederholt, bei 8 unserer 10 PHP-Patienten durch. Er brachte bei allen eindeutig pathologische Ergebnisse in der Phosphat- und cAMP-Ausscheidung, bei Pat. 8 nur in der Phosphatausscheidung. Keinerlei Anstieg der cAMP-Ausscheidung ergab der Test bei den Pat.1, 3, 5 und 7, weshalb sie zum PHP Typ I zu zählen sind. Diese Pat. zeigten, außer Pat. 5, weiterhin keinen oder nur geringen Anstieg der Phosphatausscheidung. Dieser ist jedoch bei Pat. 5 normal, wobei der Test hier unter Vitamin D-Therapie durchgeführt wurde. Drei Jahre vorher war (auswärts) noch kein Phosphatanstieg vorhanden, weshalb wir hier den in der Literatur öfter beschriebenen Fall eines partiellen Schwindens der PTH-Resistenz nach Vitamin D-Therapie (in bezug auf die Phosphatausscheidung) annehmen müssen (SUH et al., 1970; STÖGMANN & FISCHER, 1975).

Bei 3 weiteren Patienten (2, 4, 6) beobachteten wir einen merklichen, aber immer noch völlig unzureichenden Anstieg der cAMP-Ausscheidung (vor Vitamin D-Therapie). Nach der Definition von DREZNER et al. (1973), nach der beim PHP Typ I keinerlei Anstieg vorhanden ist, müssen wir diese Pat. deshalb unter dem PHP Typ II einordnen, ebenso Pat. 8, wo eine normale cAMP-, aber keine Phosphatausscheidung stimulierbar war.

Pat. 6 reagierte im E-H-T mit einer merklichen, aber unzureichenden Steigerung der cAMP- und Phosphatausscheidung. Die gleichzeitig erfolgte Bestimmung der cAMP-Konzentration im Serum, wie sie TOMLINSON et al. (1976) vorgeschlagen haben, ergab innerhalb von 10 Minuten nach PTH-Injektion ebenfalls einen völlig unzureichenden Anstieg von 20 nMol/l auf

28 nMol/l.
Bei den Pat. 2 und 4 konnten wir eine bisher unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschriebene Beobachtung machen: Bei Pat. 2 ergab der 1. E-H-T (nach 4 Wochen Vitamin D-Therapie) einen merklichen cAMP-Anstieg von 152 auf 1953 µMol/Mol Kreatinin pro Stunde, der 2. Test (nach 30 Mon. unregelmäßiger Vitamin D-Therapie) einen cAMP-Anstieg von 772 auf 6198 µMol/mol Kreatinin pro Stunde. Beide Ergebnisse sind unzureichend (TAYLOR et al., 1970; LILIENFELD-TOAL et al., 1974; YAMADA et al., 1978). Durch die Vitamin D-Therapie ist es jedoch zu einer merklichen Verbesserung der cAMP-Basisausscheidung und der maximalen Ausscheidung nach PTH-Injektion gekommen.
Bei Pat. 4 ließ sich der Einfluß der Vitamin D-Therapie auf den E-H-T noch eindrucksvoller zeigen (Abb. 7a, b, c). Während der 1. Test (vor Vitamin D-Therapie) einen ungenügenden Anstieg der cAMP- (von 606 auf 4375 µMol/Mol Kreatinin pro Std.) und Phosphatausscheidung (von 4,8 auf 12,9 mg/Std.) brachte, ergab sich im 2. Test (nach 14 Monaten Vitamin D-Therapie) ein normaler Anstieg beider Werte und im 3. Test (nach 30 Monaten Vitamin D-Therapie)nochmals eine weitere Steigerung der maximalen cAMP-Ausscheidung (Zunahme um das Doppelte gegenüber dem 2. Test).
Durch Vitamin D-Therapie ist es also bei Pat. 2 zu einer deutlichen Besserung der cAMP-Ausscheidung gekommen, bei Pat. 4 sogar zu einer Normalisierung von beiden, der cAMP- und Phosphatausscheidung. Der 1. Test von Pat. 4 fand im Zustand von Hypocalcämie statt (1,6 mMol/l), die übrigen bei Normocalcämie. Die Hypocalcämie könnte den fehlenden phosphaturischen Effekt beim 1. Test erklären (SUH et al., 1970; RODRIGUEZ et al., 1974; STÖGMANN, 1975; BINSWANGER & FISCHER, 1978), aber nicht die unzureichende cAMP-Stimulation. Über eine geringe Verbesserung, nicht Normalisierung der cAMP-Ausscheidung durch Normalisierung des Calciumspiegels haben YAMADA et al. (1978) berichtet, während andere Autoren die Unveränderbarkeit einer nicht stimulier-

baren cAMP-Ausscheidung durch Vitamin D-Therapie erwähnt haben (STÖGMANN & FISCHER, 1975; RODRIGUEZ et al., 1974). Unsere Beobachtung kann auf zweierlei Weise erklärt werden: Entweder ist bei starker Hypocalcämie auch die cAMP-Ausscheidung (ähnlich der Phosphatausscheidung) durch exogen zugeführtes PTH manchmal nicht (voll) stimulierbar, oder aber es kann unter Vitamin D-Therapie nicht nur zu einem Schwinden der PTH-Resistenz in bezug auf die Phosphat- sondern auch auf die cAMP-Ausscheidung kommen.
Weiter legen unsere Beobachtungen die Vermutung nahe, daß es beim PHP nicht nur Patienten ohne stimulierbare cAMP-Ausscheidung (Typ I) oder solche mit normaler cAMP- bei fehlender Stimulierbarkeit der Phosphatausscheidung (Typ II) gibt, sondern auch Übergänge zwischen beiden Typen. Unsere Pat. 2, 4 und 6 mit merklicher, aber unzureichender Stimulierbarkeit der cAMP-Ausscheidung sind solche Beispiele. Wir ordnen sie dem (bisher für selten gehaltenen) PHP Typ II zu, um sie von den anderen Fällen ohne jegliche Steigerung der cAMP-Ausscheidung im E-H-T zu unterscheiden. Die Diagnose PHP bei diesen Fällen wird durch eine Reihe weiterer Gründe unterstützt. Die Phosphatausscheidung im E-H-T ist in allen Fällen unzureichend. Alle diese Pat. haben anamnestische und auch aktuell gefaßte hypocalcämische Phasen und weisen eine PTH-Erhöhung im Serum auf. In zwei Fällen bestehen SSGV (Pat. 2 und 6); Pat. 2 weist eine typische Knochenhistologie auf. Pat. 4 ist minderwüchsig. In 2 Fällen ist eine familiäre Belastung (Pat. 2 und 4) vorhanden.
Für die pathogenetischen Vorstellungen bedeutet dies, daß es offenbar PHP-Patienten gibt, deren Fähigkeit zur PTH-induzierten intrazellulären Bildung von cAMP nicht völlig aufgehoben ist, ohne allerdings normal zu sein. Auch unter den 14 als PPHP bezeichneten Fällen von WERDER et al. (1978) besteht eine solche Streubreite der Steigerung der cAMP-Ausscheidung im E-H-T (von 5fach bis 60-fach, mit einem Mittel bei 30-fach). In der Übersichtsarbeit von 1979 diskutiert dieser Autor die Möglichkeit, daß bei manchen PHP-Patienten

mit normaler cAMP-Bildung (PHP Typ II) dieses ineffektiv sein könnte.
Weiter könnte man sich vorstellen, daß die intrazelluläre Störung des PHP auf mehreren Ebenen, vielleicht sogar gleichzeitig, lokalisiert ist.

2.3. Röntgenbefunde

Die für den mit der AHO verknüpften PHP typische Verkürzung einzelner Mittelhand- und/oder Mittelfußknochen (STEINBACH & YOUNG, 1966; STÖGMANN & OSER, 1974) fanden wir bei 4 unserer Patienten, zweimal als isolierte Brachymetacarpie bzw. -tarsie und zweimal als Kombination von beiden, meist in symmetrischer Anordnung. Wie zu erwarten, waren der IV. und V. Strahl am häufigsten betroffen. Damit stimmen wir mit WERDER (1979) überein, der meint, daß Brachymetacarpie und -tarsie beim PHP seltener sind, als früher angenommen wurde (MANN et al., 1962; SCHWARZ, 1964). Noch SPECH und OLAH (1974) geben in ihrer Literaturauswertung für die Brachymetacarpie eine Häufigkeit von 68 %, für die Brachymetatarsie von 43 % an.
Die beim PHP als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus selten beschriebene röntgenologisch nachweisbare Osteitis fibrosa cystica (KOLB & STEINBACH, 1962; BELL et al., 1963; FANCONI et al., 1964) war in keinem Fall nachweisbar, ebensowenig subperiostale Resorptionszonen. Kurze und plump wirkende Knochenstrukturen, verdickte Corticalis und Osteoporosezeichen fanden wir öfter.
Weichteilverkalkungen konnten wir nur bei einem einzigen Patienten im Handbereich nachweisen; die zuletzt erwähnten Autoren geben eine Häufigkeit von 56 % an (SPECH & OLAH, 1974).

Zur Erfassung des Fahr'schen Syndroms beim PHP ist der Einsatz der CT nötig, da die konventionelle Röntgenaufnahme des Schädels insuffizient ist und sozusagen erst "Hirnsteine" zur Darstellung bringt. Auf die Bedeutung der CT in dieser Hinsicht wurde in den letzten 3 Jahren häufig hinge-

wiesen (BECKER et al., 1977; GALLENKAMP et al., 1978; KECK et al., 1978; FORMAN et al., 1980; u.a.) und die Überlegenheit gegenüber dem Röntgenbild hervorgehoben. Der Grad der Überlegenheit beträgt mindestens 6:1, d.h. von 6 mit Hilfe der CT nachgewiesenen Fällen von SSGV ist mit der Schädelaufnahme nur einer zu erfassen.
In diesem Rahmen liegen auch unsere Beobachtungen. Bei insgesamt 11 Patienten waren mit der CT 7 mal cerebrale Verkalkungen vom Typ des Fahr'schen Syndroms nachweisbar. Mit der Schädelaufnahme ließen sie sich nur 2 mal sicher beweisen und zusätzlich einmal im seitlichen Strahlengang (Pat. 1) vermuten. Bei allen Patienten bildete der Nachweis eines Fahr'schen Syndroms eine wichtige Stütze der Diagnose. In 5 Fällen (Pat. 1, 2, 6, 8 und 11) lenkte dieses überhaupt erst den Verdacht auf einen PHP bzw. iHP. In zweien dieser Fälle (Pat. 6 und 8) waren die Verkalkungen nur in der CT nachweisbar.
Im einzigen Fall eines iHP (Pat. 11) wurde die Diagnose erst durch den Nachweis von SSGV, im komatösen Zustand infolge einer Schwangerschaftseklampsie bei ausgeprägter Hypocalcämie, in Betracht gezogen. Sie wurde anschließend autoptisch gesichert.

2.4. Knochenbiopsie

Eine Beckenkammbiopsie wurde zur Unterstützung bzw. Absicherung der Diagnose bei 5 unserer 10 PHP-Patienten vorgenommen. Sie erbrachte in 4 Fällen die Zeichen eines erhöhten Knochenumsatzes als Ausdruck der gesteigerten PTH-Wirkung auf das Skelett.
Im Nachweis dieser gesteigerten skelettären PTH-Wirkung ist die Knochenbiopsie der Röntgenologie überlegen (BIRKENHÄGER et al., 1973; SPECH & OLAH, 1974). Wir konnten bei keinem Patienten die typischen röntgenologischen Zeichen, wie Osteitis fibrosa cyctica oder subperiostale Resorptionszonen, nachweisen.

Andererseits sind die histologischen Knochenveränderungen beim PHP nicht von denen eines primären Hyperparathyreoidismus zu unterscheiden, während allerdings eine eindeutige Abgrenzung zum mit vermindertem Knochenumbau einhergehenden iHP möglich ist (HAAS et al., 1968; SPECH & OLAH, 1974). Eine wichtige diagnostische Stütze war die Knochenbiopsie bei Pat. 2, der nur zwei kurze und leichte hypocalcämische Phasen und einmal eine PTH-Erhöhung zeigte. Die hinsichtlich der Knochenstruktur ganz unauffällige Biopsie bei Pat. 8 läßt sich durch den insgesamt blanden Krankheitsverlauf und die schon über ein Jahr währende vorausgegangene konsequente Vitamin D-Therapie erklären.

3. Symptomatologie

3.1. Das morphologische Erscheinungsbild - die AHO

Die morphologischen Stigmata der AHO (Minderwuchs, Brachymetacarpie und -tarsie, Brachydaktylie, auffallendes Rundgesicht) ließen sich - zumindest zum Teil - bei 7 unserer 10 PHP-Patienten nachweisen. Am stärksten betroffen sind Pat. 9 (volle Ausprägung) und Pat. 4 (ausgeprägter Minderwuchs), welche auch beide den frühesten Krankheitsbeginn aller zeigen (seit Geburt bzw. seit früher Kindheit).
Zwei der drei Patienten mit Spätmanifestation des Krankheitsbildes sind äußerlich völlig unauffällig (Pat. 2 und 6), während die dritte lediglich eine einseitige Brachymetatarsie aufweist (Pat. 8). Bei den übrigen 5 zur jüngeren Gruppe gehörenden Patienten mit teilweiser Ausprägung der AHO ließ sich ein Krankheitsbeginn zwischen dem 6. und 15. Lebensjahr eruieren.
Je früher die Manifestation der Krankheit, umso wahrscheinlicher und ausgeprägter sind erwartungsgemäß die morphologisch-skelettären Veränderungen. Eine AHO kann sich natürlich nur dann entwickeln, wenn die sie bedingende Störung schon im Wachstumsalter manifest war.
Trotz frühzeitiger Krankheitssymptome muß sich jedoch keine

AHO entwickeln. Solche - auch kindlichen - PHP-Fälle ohne AHO werden in letzter Zeit mit zunehmender Häufigkeit beschrieben (COSTELLO & DENT, 1963; CHASE et al., 1969a; CORWIN et al., 1971; FRAME et al., 1972; DREZNER et al., 1973; MONN et al., 1976; GERTNER et al., 1978). Unser Pat. 10 ist hier einzuordnen. Unter den 14 Fällen von WERDER et al. (1978) zwischen 1. und 12.Lj. sind allerdings nur drei ohne AHO-Zeichen. Andererseits weiß man inzwischen, daß besonders unter den erwachsenen PHP-Patienten die AHO seltener vorzufinden ist als früher angenommen wurde und daß der Anteil ohne AHO in Zukunft größer werden wird (WERDER, 1979) Eine Erklärung liegt wohl darin, daß man in vermehrtem Maße die Diagnose PHP auch ohne Vorhandensein morphologischer Auffälligkeiten in Erwägung zieht.
AHO-Zeichen sollten aber in jedem Fall an den PHP denken lassen; Pat. 9 ist ein Beispiel für 16-jährige Nichtbeachtung eines solchen Hinweises in voller Ausprägung. Andererseits darf deren Nichtvorhandensein weitere diagnostische Maßnahmen nicht ausschließen.

3.2. Neurologische Symptomatik

3.2.1. Epilepsie und Tetanie als Leitsymptome

Auf die mögliche Vielzahl neurologischer Symptome beim PHP und beim Fahr'schen Syndrom wurde im Literaturteil ausführlich eingegangen (BRUYN, 1964; BRUYN & LÖWENTHAL, 1968; BENNETT et al., 1959; MUENTER & WHISNANT, 1968; BRONSKY et al., 1958; SPECH & OLAH, 1974; FRAME, 1976; BARWICH 1976).
Praktisch alle wichtigen Symptome sind in unserer relativ kleinen Patientengruppe nachweisbar. Ihre Häufigkeit und Bedeutung ist etwa in folgende Reihenfolge zu bringen: Epilepsie und Tetanie, Dysarthrie, Ataxie, Parkinsonsyndrom, cerebelläre Zeichen, Hirnnerven- und Halbseitenhinweise. Eindeutig im Vordergrund, was Häufigkeit und Bedeutung betrifft, stehen Epilepsie und Tetanie, die bei 7 Patienten anzutreffen sind und somit im Bereich der Literaturangaben

liegen. SPECH und OLAH geben für die Tetanie eine Häufigkeit von 86 %, für die Epilepsie von 59 % an. Dabei fällt auf, daß bei unseren Patienten beide Symptome immer gemeinsam auftreten (außer vielleicht bei Pat. 8, wo ein epileptischer Anfall nicht mit Sicherheit zu eruieren war). Die epileptischen Anfälle traten stets in generalisierter Form auf. In der Anamnese der betreffenden Patienten bestanden durchwegs Phasen ausgeprägter Hypocalcämie, während im Gegensatz dazu die restlichen drei nicht betroffenen Patienten nur selten leichte hypocalcämische Phasen hatten. Zudem ist bei 4 Patienten während eines epileptischen Anfalls eine Hypocalcämie verifiziert worden (Pat.1, 4, 7 und 10).

Das läßt annehmen, daß bei unseren PHP-Patienten die epileptischen Anfälle hypocalcämisch bedingt waren. Solche hypocalcämisch bedingten generalisierten epileptischen Anfälle unterscheiden sich im Erscheinungsbild nicht von solchen anderer Ursache.

Eine sehr wichtige Frage ist: Sind alle epileptischen Anfälle beim PHP hypocalcämisch bedingt oder führen auch die SSGV zu Anfällen? Aus der Literatur ist keine Klärung zu erhalten; Häufigkeitsangaben über epileptische Anfälle beim PHP und beim Fahr'schen Syndrom (BRONSKY et al., 1958; BENNETT et al., 1959; SPECH & OLAH, 1974; siehe Tab. 5 Seite 30) unterscheiden sich nicht wesentlich. U.a. hält BARWICH (1976) es für möglich, daß SSGV eine direkte Ursache sein können, wenn er schreibt: "Reizerscheinungen (des 'Morbus Fahr') können sich als epileptische oder andere Anfälle äußern".

Unser Fall mit den massivsten SSGV (Pat. 2) hatte nur gelegentlich eine leichte Hypocalcämie und nie epileptische oder tetanische Anfälle. Die Patientin mit den häufigsten Anfällen (Pat. 4) hat keine SSGV. Die anderen Patienten mit massiven SSGV hatten nur selten und vermutlich während hypocalcämischer Phasen Anfälle.

Unsere Daten sprechen somit eher für eine ausschließlich

hypocalcämische Genese der epileptischen Anfälle. Epilepsie und Tetanie sind die Leitsymptome des PHP, wegen ihrer Häufigkeit und vor allem als oft erster Anlaß der weiteren Diagnostik (siehe Tab. 12).

Pat.	erstes Krankheitszeichen	Intervall (Jahre)	zur Diagnose führendes Symptom
1	epileptischer Anfall	14	weiterer Anfall bei Hypocalcämie
2	Dysarthrie, Gehstörungen	5	Verstärkung derselben
3	unklare Anfälle mit Bewußtlosigkeit, Parästhesien	21	Sectioentbindung von Kind mit Craniotabes
4	epileptische Anfälle	30	Status epilepticus bei Hypocalcämie
5	jäher Leistungsabfall	26	Hypocalcämie und epileptische Anfälle bei langjähriger Psychose
6	Gehstörungen, Dysarthrie	3	Verstärkung derselben
7	tetanische Anfälle	15	postpartale Verstärkung der tetanischen Anfälle
8	Paräthesien unklare Beschwerden (Schwindel, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörungen)	18	Verstärkung der unklaren Beschwerden
9	verzögerte Entwicklung seit Geburt	16	typische AHO (Abklärung bei Dialysebehandlung)
10	epileptischer Anfall bei Hypocalcämie	1/2	weitere Abklärung desselben

Tabelle 12: Erstes faßbares Krankheitszeichen und zur Diagnosestellung führendes Symptom sowie deren Intervall bei unseren 10 PHP-Patienten.

Bei 4 unserer Patienten (Pat. 1, 3, 4 und 10) waren epileptische Anfälle eindeutig das erste faßbare Krankheitssymptom, bei Pat. 7 tetanische Anfälle. Abgesehen von Pat. 10 kam es bei allen Patienten erst nach sehr langem Intervall (16 bis 30 Jahre), und zwar 3 mal anläßlich eines weiteren Anfalls (Pat. 1, 7 und 10), einmal nach einem Status epilepticus (Pat. 4) und einmal anläßlich der Geburt eines Kindes mit Craniotabes (Pat. 3) zur Diagnosestellung. Das zeigt klar die Bedeutung der Abklärung eines epileptischen oder tetanischen Anfalls hinsichtlich Calciumstoffwechselstörungen.

3.2.2. Symptome von seiten der cerebralen Verkalkungen
Eine parkinsonartige Symptomatik (Bradykinese, Tremor) bestand nur in einem Fall (Pat. 2), der die massivsten Verkalkungen aller 10 PHP-Pat. bot.
Spastische Zeichen fanden sich als Seitendifferenzen der MER (Pat. 1 und 2), als spastische Gangkomponente (Pat. 6) und als Tetraspastik mit Fußklonus (Pat. 2). Ein einseitiges Babinski-Zeichen wies inkonstant Pat. 6 auf. In diesen Fällen muß ein Übergreifen der verkalkungsbedingten Störungen auf die innere Kapsel angenommen werden.
Ataxie und Dysarthrie waren in sehr starker Ausprägung bei den beiden männlichen Patienten mit später Krankheitsmanifestation vorhanden (Pat. 2 und 6). Als ataktische Gangstörung äußerte sich die Krankheit zuerst bei Pat. 6 und führte nach Hinzutreten einer dysarthrischen Sprachstörung zur Diagnose. (Bei diesem Patienten kann allerdings auch die Hirnatrophie eine Rolle spielen). Pat. 2 zeigte die umgekehrte Reihenfolge. Ersterer Patient ist inzwischen wegen therapeutischer Unbeeinflußbarkeit und ständiger Zunahme der Ataxie zeitweise gehunfähig, letzterer infolge stetiger Verschlechterung der Dysarthrie zu keiner eigenen Sprachproduktion mehr fähig. Leichtere nicht sehr behindernde Sprachstörungen traten bei 4 weiteren Patienten auf. Der relativ spezifische Hinweis der Dysarthrie auf eine gestörte Basalganglienfunktion (BRUYN, 1964) infolge Verkalkung

läßt sich bei unseren Fällen somit bestätigen. Abgesehen von dem jugendl. Pat. 10 waren immer SSGV vorhanden.
Nicht selten bestanden (teilweise vorübergehende) Hinrnervenläsionen leichteren (Pat. 1 und 8) und einmal schwereren Grades (Pat. 2) sowie Koordinationsstörungen als Zeichen cerebellärer Dysfunktion (bei 6 Patienten).
Zusammenfassend läßt sich in unseren Fällen eine gewisse Konstanz des ersten Krankheitssymptomes feststellen, das sich durch die ganze Krankheitsgeschichte hinzieht und durch wiederholtes Auftreten (epileptische und tetanische Anfälle) oder Verschlechterung (Dysarthrie, Ataxie) schließlich auch zur Diagnosestellung Anlaß gibt. Die lange Krankheitsdauer bis zur Diagnose zeigt, daß das Krankheitsbild noch zu selten in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen wird.

3.3. Das Fahr'sche Syndrom

Der Nachweis eines Fahr'schen Syndroms ist ein sehr wichtiger Hinweis auf das Vorliegen einer PTH-Störung, da SSGV als Folge oder Begleiterscheinung anderer Krankheiten kaum vorkommen (LÖWENTHAL & BRUYN, 1968; BARWICH, 1976). Daß es eine gesonderte Gruppe "idiopathischer SSGV" gibt, ist nicht sicher auszuschließen (BRUYN, 1964) und wohl auch erst dann klärbar, wenn alle betroffenen Patienten mit moderner Diagnostik (cAMP-Ausscheidung, PTH-Bestimmung) untersucht werden (AURBACH et al., 1970).
Bei 7 (6 mit PHP, 1 mit iHP) unserer insgesamt 11 Patienten konnten wir intra vitam mit Hilfe der CT symmetrische Kalkablagerungen im Stammgangliengebiet und teilweise noch zusätzlich in anderen Hirnregionen nachweisen. In einem anderen Fall (Pat. 9), wo keine CT mehr gemacht werden konnte, ließen sich autoptisch symmetrische Ablagerungen von Pseudokalkkonkrementen in den beidseitigen Stammganglien nachweisen.
Insgesamt konnten wir also bei 7 unserer 10 PHP-Patienten das Vorhandensein eines Fahr'schen Syndroms nachweisen.

Dieser Anteil liegt deutlich höher als der in der Literatur aus der Zeit vor Einführung der CT berichtete, wo man in knapp der Hälfte der PHP-Fälle mit dem Röntgenbild SSGV erfassen konnte (BRONSKY et al., 1958; BENNETT et al., 1959; siehe Tab. 3 Seite 24). Mit der Nativschädelaufnahme konnten wir nur bei zwei Patienten SSGV erfassen, was unter den Literaturangaben liegt.
Unsere Ergebnisse berechtigen also zu der Annahme, daß der PHP in einem weit höherem Maß als 50 % als Komplikation ein Fahr'sches Syndrom ausbildet. Damit kommt in der Neurologie dem Nachweis eines Fahr'schen Syndroms eine Art "Leitsymptom-Funktion" für den PHP (und auch den HP) zu.
SSGV sind aber andererseits kein obligatorisches Symptom des PHP, wie Pat. 4 beweist, die trotz 30-jähriger Krankheitsdauer keine (nachweisbaren) cerebralen Verkalkungen entwikkelt hat.
Die CT ermöglicht intra vitam eine recht genaue Vorstellung von der Topik der intracerebralen Verkalkungen und deren eventuellen Progredienz. Pat. 11 wies z.B. ausgeprägte symmetrische Verkalkungen im Stammhirn, Mittelhirn, Kleinhirn und sogar - im Alter von 29 Jahren - in der Medulla oblongata auf.
Prädilektionsort ist das Stammgangliengebiet und dort besonders der orale Putamen/Pallidum-Abschnitt und der Grenzbereich zur inneren Kapsel. Dort ließen sich bei 7 Patienten die Kalkkonkremente nachweisen, in einem Fall nur autoptisch als Pseudokalk. Periventrikuläre Ablagerungen finden sich zweimal (Pat. 1, 2). Eine recht typische Struktur (im seitlichen Bild) kann sich bei Befall des N.caudatus ergeben, der bevorzugt im Kopfbereich verkalkt (Pat. 3 und 7). Häufig ist das Kleinhirn mitbefallen (Pat. 1, 2, 6, 7 und 11), mit Ablagerungen im Mark, den Nn.dentati und im Bereich der Kleinhirnoberfläche, was bei Pat. 6 als Hervorhebung der Kleinhirnstrukturen imponiert.
Autoptisch ließen sich bei Pat. 11 auch Pseudokalk-Kalkkugeln im Cortex am Übergang von grauer zu weißer Substanz

nachweisen.
Die Verkalkungen sind streng symmetrisch angeordnet. Lediglich bei Pat. 3 findet sich ein Seitenunterschied in der Intensität der Verkalkungen.
Eine zusätzliche Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume fand sich bei Pat. 6, ohne Verkalkungen bei Pat. 4. Eine Progredienz der Verkalkungen konnten wir im Schädel-Röntgenbild bei Pat. 2 innerhalb von 4 Jahren nicht feststellen, auch nicht bei Pat. 1 in der CT innerhalb von allerdings nur 10 Monaten.
Die Pathogenese der Kalk- und Pseudokalkbildung ist unklar. Die Hypocalcämie dürfte eine wichtige, aber wohl nicht die entscheidende Rolle spielen. Bei unseren Patienten fällt auf, daß die stärksten Verkalkungen bei Pat. 2 vorhanden sind, der wenige und nur leichte hypocalcämische Phasen in der Anamnese hatte und daß andererseits Pat. 4 trotz der 30-jährigen Krankheitsdauer und vielen ausgeprägten hypocalcämischen Zuständen einschließlich epileptischer Anfälle keine Kalkniederschläge im Cerebrum hat. Ähnlich ist der Verlauf bei Pat. 5. Das kann ein Hinweis darauf sein, daß die Hypocalcämie weniger wichtig für die Entstehung der Verkalkungen ist als die Hyperphosphatämie, was auch SCHWARZ (1964) und GUSEO et al. (1975) zum Ausdruck gebracht haben.

Die Existenz einer idiopathischen Gruppe von SSGV ohne endokrinologische Störung halten KOLLER et al. (1979) in einer neuen Arbeit für möglich. Bei ihren 14 computer-tomographisch nachgewiesenen Fällen liegt nach Meinung der Autoren wegen Normocalcämie keine Störung des Calciummetabolismus vor. 12 der Patienten (Durchschnittsalter 62 Jahre) waren neurologisch auffällig. Ein normaler Calciumspiegel zur Zeit der Messung schließt jedoch eine mögliche Calcium-Stoffwechselstörung nicht aus, was auch unsere 2 (meist) normocalcämischen PHP-Fälle zeigen (Pat. 2 und 6). Eine eingehendere Diagnostik ist dazu nötig.

3.4. Psychiatrische Symptome

Von den ein sehr breites Spektrum umfassenden psychiatrischen Symptomen bei Hypocalcämie (DENKO & KAELBLING, 1962; RITTER et al., 1970) fanden sich leichtere Ausprägungen wie Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Unausgeglichenheit bei praktisch allen Patienten, bes. bei Pat. mit häufigen hypocalcämischen Phasen.
Eine zusätzliche neurotische Fehlentwicklung, welche erst nach Beseitigung der Hypocalcämie und der dadurch bedingten organischen Wesensänderung deutlich zum Vorschein trat, besteht bei Pat. 4 und war psychotherapeutisch gut beeinflußbar. Affektinkontinenz mit Zwangsweinen- und lachen besteht - therapeutisch unbeeinflußbar - in einem Fall (Pat. 2). Häufig fanden sich Anzeichen von Intelligenzminderung (7 mal), am deutlichsten bei den beiden stark minderwüchsigen Patienten (Pat. 4 und 9), welche anläßlich früherer Untersuchungen als debil bezeichnet wurden. Therapeutische Maßnahmen brachten bei Pat. 4 eine deutliche Hebung der geistigen Leistungsfähigkeit. Besonders krasse psychische Fehlentwicklungen gab es bei 2 Patienten. Pat. 5, der einer Adademikerfamilie entstammt und 2 hochschulgebildete Geschwister hat, erlitt im Alter von 12 Jahren einen Leistungsabfall, den wir als erste Krankheitsäußerung verstehen. Im folgenden entwickelten sich psychische Störungen, die schließlich im 23. Lj. zu einer floriden Psychose mit langjähriger Hospitalisierung führten. Bis zur Diagnosestellung vergingen 26 Jahre. Nach Beginn einer konsequenten Vitamin D-Therapie konnte er nach Hause entlassen werden. Der Zusammenhang ist eklatant.
Der zweite, komplizierte Fall (Pat. 10) ergibt sich aus dem Zusammenwirken dreier wohl unabhängiger krankhafter Veränderungen: Einem vorübergehenden asphyktischen Zustand intra partem, einem cystischen Substanzdefekt im rechten Hippocampus-Uncus-Gebiet (Durchmesser 12 mm) und einem PHP. Der von Geburt an in seiner psychischen und sozialen Reifung

beeinträchtigte Junge fiel ab seinem 4. Lj. durch aggressives Verhalten seiner gesamten Umgebung gegenüber auf, das später zunehmend sexuelle Bezüge erhielt und das trotz zahlreicher frühzeitiger fachspezifischer Konsultationen und Behandlungsversuche nicht beeinflußt werden konnte. Mit 14 Jahren wurde anläßlich eines epileptischen Anfalls bei Hypocalcämie die Verdachtsdiagnose PHP gestellt. Kurze Zeit darauf kam es in Kulmination der aggressiven Handlung zur Tötung eines anderen Jungen. Die Frage, welchen Beitrag der PHP zu dieser Entwicklung geleistet hat, ist kaum zu beantworten. Es besteht aber die Tatsache, daß kurz nach der ersten klinisch eindeutigen Krankheitsäußerung des PHP in Form eines epileptischen Anfalls bei Hypocalcämie die akute Entgleisung im sozialen Verhalten stattfand.

Psychiatrische Symptome beim Hyperparathyreoidismus sind geläufig. Sie normalisieren sich mit der Normalisierung des Serum-Calciumspiegels. Daß offenbar auch bei hypoparatyreoten Zuständen schwere psychiatrische Symptome entstehen könken, ist bisher noch wenig beachtet worden. Wie unser Fall 5 zeigt, können psychiatrische Auffälligkeiten ein erster Hinweis auf eine hypoparathyreote Stoffwechselstörung sein. Deshalb ist auch in der Psychiatrie die Überprüfung des Calciumverhaltens von Wichtigkeit.

4. Gibt es den PPHP?

Mit dieser Diagnose haben ALBRIGHT et al. (1952) eine Pat. versehen, die zwar dieselben körperlichen Dysmorphie-Zeichen der AHO hatte wie die bisher beobachteten Fälle von PHP, die aber einen normalen Calcium- und Phosphat-Serumspiegel zeigte. Wegen dieser normalen Serumwerte nahmen ALBRIGHT und Mitarbeiter an, daß die Patientin auf ihr eigenes PTH ansprechen müsse und somit keine PTH-Resistenz wie beim PHP vorliege, obwohl der E-H-T - dieser war in seiner Aussagekraft allerdings eingeschränkt - kein Ansprechen ergab.

Weil aber die äußeren Merkmale der Patientin eine PTH-Resistenz (fälschlich) erwarten ließen, gaben ALBRIGHT et al. ihr die neugeschaffene Diagnose "Pseudo-PHP" ("a-hypocalcemic pseudohypoparathyroidism" bzw. "a-hyperphosphatemic pseudohypoparathyroidism" oder "less awkwardly pseudo-pseudo-hypoparathyroidism").
In der Folge wurde der Begriff PPHP trotz vieler Widerstände und anderer Vorschläge beibehalten. Der PPHP wurde überwiegend als genetische Variante des PHP mit noch kompensiertem Elektrolythaushalt verstanden (MANN et al., 1962; SCHWARZ, 1964; STÖGMANN, 1975), die sich durch das Vorhandensein der AHO als PPHP zu erkennen gebe.
Inzwischen weiß man aber, daß der PHP auch ohne AHO vorkommt. Wie WERDER (1979) feststellt, haben die Publikationen über PHP, in Kombination mit morphol. Stigmata, in den letzten Jahren stark abgenommen. AHO-Zeichen finden sich andererseits auch bei anderen Krankheiten, wie z.B. beim Ulrich-Turner-Syndrom.
Bemerkenswerterweise vermuteten schon ELRICK, ALBRIGHT et al. (1950), daß PTH-Resistenz und AHO von zwei unterschiedlichen Genen verursacht wird.
Deshalb kann man die Frage stellen, ob es sinnvoll und berechtigt ist, Patienten mit AHO bei fehlender PTH-Resistenz mit der Diagnose "Pseudo-PHP" zu versehen, die immerhin eine solche Störmöglichkeit andeutet. Adäquater ist hier sicher die rein beschreibende Diagnose AHO.
Die ALBRIGHT'sche Patientin würde man nach heutigem Wissensstand unter dem PHP im normocalcämischen Stadium einordnen. Die durch den pathologischen E-H-T damals sehr wahrscheinlich zum Ausdruck gekommene PTH-Resistenz konnten ALBRIGHT und Mitarbeiter angesichts der bestehenden Normocalcämie und Normophosphatämie noch nicht als solche akzeptieren. Heute sind diese Fälle geläufig (BALACHANDER et al., 1975; MONN et al., 1976; GERTNER et al., 1978).
Auch der in der älteren Literatur gelegentlich beschriebene Übergang eines PHP in einen PPHP (MANN et al., 1962;

SCHWARZ, 1964), was ja nichts anderes als die spontane Normalisierung des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum bedeutet, spricht gegen eine Abtrennung des PPHP vom PHP.

Ein PHP mit Hypocalcämie kann spontan in einen normocalcämischen Zustand übergehen, ob mit oder ohne AHO.
Ein spontanes Schwinden der PTH-Resistenz (in bezug auf die fehlende cAMP-Ausscheidung) ist aber unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden.

Der verwirrende Begriff des PPHP sollte fallengelassen werden.

5. Genetik

Wie schon in der Literaturübersicht ausgeführt, sind die genetischen Daten kontrovers und lückenhaft. Im wesentlichen beziehen sie sich auf körperliche Merkmale, die aber, wie schon mehrfach erwähnt, weder einen PHP beweisen, noch obligatorisch beim PHP vorkommen. Dementsprechend sind bisher alle vorliegenden Theorien noch nicht endgültig zu beweisen oder abzulehnen.
Diskutiert werden ein x-chromosomal dominanter Erbgang (MANN et al., 1962; SCHWARZ & BAHNER, 1963), ein autosomal dominanter Erbgang (MINOZZI et al., 1963; HERMANS et al., 1964; WEINBERG & STONE, 1964; KINARD et al., 1979), sowie ein autosomal rezessiver Erbgang (CEDERBAUM & LIPPE, 1973). Vater-Sohn-Übertragungen, worauf die Theorie vom autosomal dominanten Erbgang beruht, sind jedoch umstritten und nicht mit Sicherheit erwiesen. Wir fanden ebenfalls keinen Hinweis für eine solche Genweitergabe.
Insgesamt gibt es in 7 unserer Fälle einefamiliäre Belastung. Die Mutter von Pat. 4 hat wie die Tochter einen PHP Typ II und diesen offensichtlich weitergegeben. Die Tochter ist im Gegensatz zur Mutter stark minderwüchsig. Bei der Mutter von Pat. 2 ließ sich ebenfalls ein PHP wahrscheinlich machen, AHO-Zeichen fehlen beiden.

Hypocalcämie und tetanische Anfälle fanden sich jeweils bei einer Tante mütterlicherseits von Pat. 3 und Pat.7, die beide ebenfalls ausgeprägte hypocalcämische Phasen und tetanische Anfälle hatten. Die Mutter von Pat. 5 litt wie dieser an einer unklaren Psychose. Unter den 6 Patienten mit AHO-Zeichen ließ sich 4 mal eine familiäre Belastung in Hinsicht auf die AHO eruieren.
Das Geschlechtsverhältnis mit 6 Frauen und 4 Männern ist nahezu ausgeglichen.

Zusammenfassend sprechen unsere Daten für die nach dem Schrifttum wahrscheinlichste Annahme eines x-chromosomalen unregelmäßig dominanten Erbganges.

6. Therapie

Zur Beseitigung der Hypocalcämie beim PHP wird im akuten Fall Calcium i.v. verabreicht, zur Dauerbehandlung wird Vitamin D_3 (Cholecalciferol) oral zugeführt. Insofern besteht kein Unterschied in der Therapie des iHP und PHP. Das Ziel ist die Anhebung des Calciumspiegels in den unteren Normbereich, da bei höheren Calciumwerten häufig subjektive Beschwerden auftreten, zumindest in der Anfangsphase der Therapie, und weil andererseits die Gefahr einer Hypercalcämie niedriger ist. In der benötigten Dosis können individuell und im Verlauf beim selben Patienten erhebliche Unterschiede bestehen. Regelmäßige Kontrolle ist deshalb nötig. Die therapeutische Breite ist gering, eine Hypercalcämie kann gefährlich sein. Hohe Sonneneinstrahlung erfordert Dosisreduktion (Beispiel Pat. 1). Die Doses variierte bei unseren Patienten von 3,75 mg Vitamin D/die (150 000 IE/die) bis 1,25 mg/Woche (50 000 IE/Woche). Eine ohne weitere Therapie anhaltende Normalisierung des Calciumspiegels ist auch in unserem Patientengut vertreten (Pat. 10).
Vitamin D_3 wirkt in erster Linie durch Steigerung der Calcium-Absorption aus dem Darm.
In letzter Zeit werden Therapieversuche mit 1,25-Dihydroxycholecalciferol unternommen (KOOH et al., 1975; SINHA et al.,

1977), ausgehend von der Vorstellung, daß eine ursächliche Störung beim PHP in der fehlenden Hydroxilierung von 25- zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere liegen könnte (DREZNER et al., 1976; DREZNER et al., 1979). Die zur Normalisierung des Calciumspiegels erforderlichen Dosen sind dabei erheblich geringer.
Neuerdings steht auch mit 5,6-trans-25-Dihydroxycholecalciferol ein synthetischer Vitamin D-Abkömmling mit wesentlich geringerer Halbwertszeit und damit besserer Steuerbarkeit zur Verfügung.
Die Vitamin D-Therapie führt im allgemeinen erst nach Monaten zu einer stabilen Normocalcämie; die Normalisierung eines erhöhten PTH-Spiegels dauert in der Regel länger, bei Pat. 1 z.B. mehr als ein Jahr.
Tetanische Anfälle können trotz Normocalcämie weiter bestehen, wie bei Pat. 7, wo sie nach 10 Jahren immer noch auftreten. Sehr bemerkenswert ist bei dieser Patientin auch der nach 10 Jahren trotz Normocalcämie noch stark erhöhte PTH-Spiegel.
Die epileptisch-tetanischen Anfälle von Pat. 4 ließen sich stark reduzieren, sind aber nicht völlig beseitigt.
Auch das Chvostek'sche Zeichen kann die Normalisierung des Serumcalciums lange überdauern.
Die Vitamin D-Therapie kann zu einer starken Besserung psychiatrischer (DENKO & KAELBLING, 1962) und neurologischer (MUENTER & WHISNANT, 1968) Symptome und Ausfälle führen. Speziell extrapyramidale Symptome bei SSGV sollen nach Meinung letzterer Autoren gut beeinflußbar sein, sofern eine Hypocalcämie besteht. Ein Therapieversuch bei Pat. 2, der an ausgeprägter Dysarthrie und Ataxie leidet, brachte keine Besserung; bei ihm waren auch nur selten hypocalcämische Phasen vorhanden. Die massiven SSGV haben offenbar in diesem Fall zu irreversiblen Schäden geführt. Eine bei Normocalcämie bestehende Parkinsonsymptomatik als Folge der Basalganglienverkalkungen soll therapierefraktär (MUENTER & WHISNANT, 1968) sein und auch nicht auf eine L-Dopa-Therapie ansprechen (KLAWANS et al., 1976). Zur Ursachenklärung

eines L-Dopa-resistenten Parkinsonismus wird eine CT des Schädels vorgeschlagen (KOLLER et al., 1979).

Ein Beispiel für die gute Beeinflußbarkeit einer seit ca. 15 Jahren bestehenden Psychose bietet Pat. 5. Er konnte nach Einleitung einer Vitamin D-Therapie und regelmäßiger Durchführung über ein Jahr aus jahrelanger Dauerhospitalisierung entlassen werden, da die psychotischen Erlabnisinhalte weitgehend verschwunden Waren. Sie kehrten wieder, nachdem der Patient die Vitamin D-Therapie abgebrochen hatte und besserten sich nach erneuter Einnahme wieder deutlich, so daß der Patient wieder entlassen werden konnte.

Zu einer dramatischen Besserung der geistigen Leistungsfähigkeit führte die Therapie bei Pat. 4, die früher als "am Rande der Debilität" bezeichnet wurde. Ihr apathisches Wesen änderte sich allmählich in eine mehr aktive und interessierte Zuwendung zu ihrer Umgebung hin, so daß sogar eine psychotherapeutische Behandlung mit gutem Erfolg absolviert werden konnte.

Insgesamt gesehen zeigt die Vitamin D-Therapie recht gute Ergebnisse. Insbesondere ist in der Kindheit eine konsequente Behandlung hypocalcämischer Zustände bei hypoparathyreoter Stoffwechsellage von großer Bedeutung, weil damit sonst drohenden, häufig irreversiblen körperlichen (skelettäre Mißbildungen der AHO, Integument- und Zahnschäden, Katarakt, SSGV) und geistigen (Retardiertheit bis zur Debilität, epileptische Anfälle, psychotische Entwicklung) Fehlentwicklungen vorgebeugt werden kann.

7. Schlußbemerkung - die Bedeutung der weiteren Abklärung eines Fahr'schen Syndroms

Seit der Ära der Computer-Tomographie werden in der Neurologie symmetrische Verkalkungen des Stammgangliengebietes vermehrt diagnostiziert, die häufig als sogenannte Neben- oder Zufallsbefunde nicht weiter abgeklärt werden. Diese Haltung ist jedoch nicht berechtigt, da diese spezielle Verkalkungsart, wie in dieser Arbeit dargelegt, in den allermeisten Fällen Ausdruck einer generellen endokrinologischen Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels ist und deshalb einer weiteren Abklärung bedarf. Es sollte also nicht mehr länger der Fall sein, was LÖWENTHAL und BRUYN (1968) noch beklagen, daß nämlich eine adäquate endokrinologische Untersuchung dieser Fälle von neurologischer Seite noch selten erfolgt.
Es ist allerdings so, daß, wie hier aufgezeigt, der Nachweis der endokrinologischen Grundkrankheit oft schwierig ist und eine längere Beobachtung erfordern kann.
Andererseits ist bei erwiesenen Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels eine entsprechend suffiziente Suche nach eventuell bestehenden symmetrischen Stammganglienverkalkungen nötig, d.h. möglichst mit Hilfe der CT.

Nur auf diese Weise kann es gelingen, die häufig immer noch sehr lange Krankheitsdauer des PHP bis zur Diagnosestellung zu verkürzen und in vielen Fällen irreversible Störungen durch symptomatischen Ausgleich der gestörten Calciumhomöostase zu vermeiden.
Wie unsere Patienten 2 und 6 zeigen, sind als Folge der Verkalkungen einmal eingetretene neurologische Ausfälle schwer beeinflußbar.
Das Beispiel des PHP zeigt einmal mehr, daß es notwendig ist, allgemeine biochemische, speziell endokrinologische Störungen bei der Abklärung neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder in Erwägung zu ziehen. Eine frühzeitige Diagnostik kann schwere Folgeschäden verhüten.

V. Zusammenfassung

An Hand einer ausführlichen Literaturübersicht und der Darstellung von 11 eigenen Fällen (10 Patienten mit PHP, 1 Patient mit iHP) werden die Bedeutung des PHP für die Neurologie und seine engen Beziehungen zum Fahr'schen Syndrom dargelegt.

1. Der PHP manifestiert sich in der Regel in der Kindheit. Spätmanifestationen bei mildem Krankheitsverlauf sind in unserem Krankengut noch im 5. bis 6. Lebensjahrzehnt aufgetreten.
2. Der PHP tritt seltener als früher vermutet mit den typischen AHO-Zeichen auf, bei unseren 10 Patienten nur einmal in voller, sechsmal in leichter Ausprägung.
3. Leitsymptome des PHP sind Tetanie und Epilepsie, die 7 unserer Patienten aufweisen; epileptische Anfälle sind hypocalcämiebedingt und nicht Folge der cerebralen Verkalkungen.
   Weitere wichtige Zeichen sind direkte Folgen der chronischen (rezidivierenden) Hypocalcämie (Integument- und Zahnschäden, Kataraktbildung) sowie vielfältige neurologische und psychiatrische Symptome: Dysarthrie, Ataxie, parkinson-ähnliche Syndrome, spastische Zeichen, Hirnnervenläsionen, Koordinationsstörungen, Intelligenzminderung, Oligophrenie, psychotische und neurovegetative Bilder.

4. Das Fahr'sche Syndrom (SSGV), das 7 unserer Patienten aufweisen, ist eine häufige Komplikation des PHP und für die meisten neurologischen, vor allem extrapyramidalmotorischen und cerebellären Störungen verantwortlich. Zum Nachweis ist die Computer-Tomographie dem konventionellen Schädelröntgenbild weit überlegen. In nur einem unserer 7 Fälle ließen sich mit der Schädelaufnahme die cerebralen Verkalkungen auffinden.
   Die Verkalkungen müssen nicht auf das Stammgangliengebiet

beschränkt sein, sondern können auch häufig das Kleinhirn, die weiße Substanz und selten die Großhirnwindungen erfassen.
Das Fahr'sche Syndrom kommt nahezu ausschließlich bei den Krankheiten mit PTH-Resistenz (PHP) und mit PTH-Mangel vor (iHP und ptHP).

5. Zur Diagnosesicherung des PHP sind, bes. bei fehlenden AHO-Zeichen, relativ aufwendige Laboruntersuchungen nötig. Das klassische Syndrom Hypocalcämie und Hyperphosphatämie ist nicht immer vorhanden, ebensowenig eine PTH-Erhöhung bei Normocalcämie (normocalcämischer PHP).
Die nach wie vor wichtigste diagnostische Untersuchung ist die Bestimmung der cAMP- und Phosphatausscheidung im Urin nach PTH-Injektion (Ellsworth-Howard-Test).
Die Ergebnisse des E-H-T bei 4 unserer Patienten legen nahe, daß eine eindeutige Unterscheidung zwischen PHP Typ I und II nicht immer möglich ist, sondern daß auch Übergangsfälle vorkommen mit noch vorhandener, aber unzureichender cAMP-Stimulierbarkeit.
6. Eine Knochenbiopsie stellt eine wertvolle Stütze der Diagnose dar; sie brachte in 4 von 5 Fällen die typischen Zeichen eines erhöhten Knochenumsatzes als Ausdruck des sekundären Hyperparathyreoidismus.
7. In der Frage der umstrittenen Genetik des PHP sprechen unsere Ergebnisse für einen x-chromosomal dominanten Erbgang mit unregelmäßiger Penetranz.
8. Als sinnvolle Therapie ist die regelmäßige Einnahme von Dihydrotachysterol, Vitamin D oder bestimmten Vitamin D-Metaboliten gesichert. Sie beseitigt durch Korrektur der Hypocalcämie und Hyperphosphatämie die akuten Symptome dieser Elektrolytstörung und ist bei rechtzeitigem Beginn möglicherweise in der Lage, Folgeschäden zu verhüten. Neurologische Ausfälle, die durch die SSGV und nicht durch die Hypocalcämie verursacht werden, sind nach heutigem Wissensstand irreversibel.

LITERATURVERZEICHNIS

ALBRIGTHT,F., BURNETT,C.H., SMITH,P.H., PARSON,W.: Pseudohypoparathyroidism - an example of 'Seabright-Bantam syndrome'.
Endocrinology 30: 922 - 932, 1942

ALBRIGHT,F., ELLSWORTH,R.: Studies on the physiology of the parathyroid glands: I. Calcium and phophorus studies in a case of idiopathic hypoparathyroidism.
J. clin. Invest. 7: 813 - 201, 1929

ALBRIGHT,F., FORBES,A.P., HENNEMAN,P.H.: Pseudopseudohypoparathyroidism.
Trans. Ass. Am. Phys. 65: 337 - 350, 1952

ALEXANDER,S.B., TUCKER,H.S.: Pseudohypoparathyroidism. Report of a case with late manifestation.
J. clin. Endocrinol. 9: 862 - 873, 1949

ALIAPOULIOS,M.A., VOELKEL,E.F., MUNSON,P.L.: Assays of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity.
J. clin. Endocrinol. Metab. 26: 897 - 909, 1966

AURBACH,G.D.: Isolation of parathyroid hormone after extraction with phenol.
J. biol. Chem. 134: 3179 - 3181, 1959

AURBACH,G.D., MARCUS,R., WINICKOFF,R.N., EPSTEIN,E.H.Jr., NIGRA,T.P.: Urinary excretion of 3'-5'-AMP in syndroms concidered refractory to parathyroid hormone.
Metabolism 19: 799 - 808, 1970

BALACHANDER,V., PAHUJ,J.,MADDAIAH,V.T., COLLIPP,P.J.: Pseudohypoparathyroidism with normal serum calcium level.
Am. J. Dis. Child. 129: 1092 - 1095, 1975

BAMBERGER,P.: Beobachtungen und Bemerkungen über Hirnkrankheiten.
Verh. Phys. Med. Gesellsch. Würzburg 6: 325 - 328, 1855

BARTELHEIMER,H., KUHLENCORDT,F.: Nebenschilddrüsen. In: H. Bartelheimer (Hg.), Klinische Funktionsdiagnostik, 4.A., S. 50 - 51, Thieme, Stuttgart, 1973

BARWICH,D.: Symmetrische Stammhirnganglienverkalkungen (Morbus Fahr) und ihr familiäres Vorkommen.
Nervenarzt 47: 253- 257, 1976

BARWICH,D., WENDENBURG,H.-H.: Symmetrische Stammhirnganglienverkalkungen (Fahr'sches Syndrom) und ihre Differentialdiagnose.
Fortschr. Röntgenstr. 119: 475 - 480, 1973

BECKER,H., GRAU,H., HACKER,H.: Endocranielle Verkalkungen in der Computertomographie - Ein Vergleich zum Röntgenbild.
Fortsch. Röntgenstr. 126: 509 - 512, 1977

BELL,N.H., AVERY,S., SINKA,T., CLARK,C.M.Jr., ALLEN,D.O., JOHNSTON,D.: Effects of dibutyryl cyclic adenosine 3'-5'-monophosphate and parathyroid extract on calcium and phosphorus metabolism in hypoparathyoidism and pseudohypoparathyroidism.
J. clin. Invest. 51: 816 - 823, 1972

BELL,N.H., GERARD,E.S., BARTTER,F.C.: Pseudohypoparathyroidism with Osteitis fibrosa cystica and impaired absorption of calcium
J. clin. Endocrinol. 23: 759 - 772, 1963

BENNETT,J.C., MAFFLY,R.H., STEINBACH,H.L.: The significance of bilateral basal ganglia calcification.
Radiology 72: 368 - 377, 1959

BERSON,S.A., YALOW,R.S., AURBACH,G.D., POTTS,J.T.: Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 49: 613 - 617, 1963

BINSWANGER,U., FISCHER,J.A.: Laboratoriumsuntersuchungen bei Erkrankungen der Parathyreoidea.
In: A. Labhart (Hg.), Klinik der inneren Sekretion, 3.A. S. 889 - 900, Springer, Berlin 1978

BIRKENHÄGER,J.C., SELDENRATH,H.J., HACKENG,W.H., SCHELLEKENS, A.P., van der VEER,A.L., ROELFSEMA,F.: Calcium and phosphorus metabolism, parathyroid hormone, calcitonin and bone histology in pseudohypoparathyroidism.
Europ. J. clin. Invest. 3: 27 - 34, 1973

BOCHNIK,H.J.: Morphologische Studien über 'Pseudokalk' (Neurogel). Ein Beitrag zur Frage intravitaler Eiweißausfällungen im ZNS.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 184: 201 - 208, 1950

BOCHNIK,H.J.: Neurosekalk und kalzifizierende Organisation im Gehirn.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 169: 358 - 382, 1953

BOLLER,M., BOLLER,F.: Familial idiopathic cerebral calcification.
Neurology 24: 351, 1974

BREWER,H.B., FAIRWELL,T., RONAN,R., SIZEMORE,G.W., ARNAUD,G.D.: Human parathyroid hormone: amino acid sequence of the amino-terminal residues 1 - 34.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 69: 3585 - 3588, 1972

BREWER,H.B., RONAN,R.: Bovine parathyroid hormone: Amino acid sequence.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 67: 1862 - 1869, 1970

BRONSKY,D., KUSHNER,D.S., DUBIN,A., SNAPPER,I.: Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: case reports and review of the literature.
Medicine 37: 317 - 352, 1958

BRUYN,G.W., BOTS,G.Th.A.M., STAAL,A.: Familial bilateral vascular calcification in the central nevous system.
Psych. Neurol.Neurochir. (Amst.) 67: 342 - 376, 1964

CAMP,J.D.: Symmetrical calcification of the cerebral basal ganglia.
Radiology 49: 568 - 577, 1947

CARANCENI,T., BROGGY,G., AVANCINI,G.: Familial idiopathic basal ganglia calcification exhibiting 'Dystonia musculorum deformans' features. Report on two cases.
Europ. Neurol. 12: 351 - 359, 1974

CHAPTAL,J., JEAN,R., BONNET,H.: L'insuffisance parathyroidienne primitive (Hypoparathyroidie primitive). 17 me Congr. Ass. Pèd. L. Franc. Montpellier 1: 239, 1959; zitiert nach BARWICH (1976)

CHASE,L.R., MELSON,G.L., AURBACH,G.D.: Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3'5'-AMP in response to parathyroid hormone.
J. clin. Invest. 48: 1832 - 1844, 1969a

CHASE,L.R., FEDAK,S.A., AURBACH,G.D.: Activation of adenylcyclase by parathyroid hormone in vitro.
Endocrinology 84: 761 - 768, 1969b

CEDERBAUM,S.D., LIPPE,B.: Probable autosomal recessive inheritance in a family with Albright's hereditary osteodystrophy and an evaluation of the genetics of the disorder.
Am. J. hum. Gen. 25: 638 - 645, 1973

COLLIP,J.B.: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium.
J. biol. Chem. 63: 395 - 438, 1925

COPELAND,D.D., LAMB,W.A., KLINTWORTH,G.K.: Calcification of basal ganglia and cerebellar roof nuclei in a mental defective patient with hidrotic ectodermal dyplasia. Analysis of intracranial concretions electron microprobe.
Neurology 27: 1029 - 1033, 1977

CORWIN,R.M., VISCO,G., BERGSTROM,W.H.: Pseudohypoparathyroidism without clinical stigmata.
Ped. Res.5: 328, 1971

COSTELLO,J.M., DENT,D.E.: Hypohyperparathyroidism.
Arch. Dis. Childh. 38: 397 - 407, 1963

COURVOISIER,B., FISCHER,J.A.: Symptomatologie (des Hypoparathyreoidismus). In: A. Labhart (Hg.), Klinik der inneren Sekretion, 3.A., S. 854 - 862, Springer, Berlin 1978

DAMBACHER,M., SCRIBA,P., HAAS,H.: Epithelkörperchen und metabolische Osteopathien. In: K. Schwarz und P. Scriba (Hg.), Endokrinologie für die Praxis, Teil Ib, S. 170 - 171, Lehmann, München 1969

DANOWSKI,T.S., LASSER,E.S., WECHSLER,R.I.: Calcification of the basal ganglia in post-thyroidectomy hypoparathyroidism.
Metabolism 9: 1064 - 1065, 1960

DELACOUR,A.: Ossification des capillaires du cerveau.
Ann. méd.-psychol., 2me série 2: 458 - 461, 1950;
zitiert nach LÖWENTHAL & BRUYN (1968).

DENKO,J.D., KAELBLING,R.: The psychiatric aspects of hypoparathyroidism.
Acta psychiatr. scandinav. 38 Supp. 164: 1- 70, 1962

DINKEL,L.: Symmetrische Verkalkungen des Hirnstamms und ihre Differentialdiagnose. Ein Beitrag zur Topographie des Stammhirns im Röntgenbild.
Fortschr. Röntgenstr. 106: 407 - 421, 1967

DREZNER,M.K., BURCH,W.M.Jr.: Alterated activity of the nucleotide regulatory site in parathyroid hormone-sensitive adenylate cyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism.
J. clin. Invest. 62: 1222 - 1227, 1978

DREZNER,M.K., HAUSSLER,M.R.: Normocalcemic pseudohypoparathyroidism. Association with normal vitamin D_3 metabolism.
Am. J. Med. 66: 503 - 508, 1979

DREZNER,M.K., NEELON,F.A., HAUSSLER,M.R. McPHERSON,H.T., LEBOVITZ,H.E.: 1,25 Dihydroxycholecalciferol deficiency: The probable cause of hypocalcemia and metabolic bone disease in pseudohypoparathyroidism.
J. clin. Endocrinol. Metab. 42: 621 - 628, 1976a

DREZNER,M.K., NEELON,F.A., CURTIS,H.B., LEBOVITZ,H.E.: Renal cyclic adenosine monophosphate: An accurate index of parathyroid function.
Metabolism 25: 1103 - 1112, 1976b

DUCKETT,S., GALLE,P., ESCOUROLLE,R., POIRIER,J., HAUW,J-J.: Presence of zinc, aluminium, magnesium in stroipallido-dentate (SPD) calcifications (Fahr's Disease): Electron probe study.
Acta neuropath. (Berl.) 38: 7 - 10, 1977

EATON,L.M., HAINES,S.F.: Parathyroid insufficiency with symmetrical cerebral calcification.
J. A. Med. Ass. 113: 749 - 753, 1939

ELLSWORTH,R., HOWARD, J.E.: Studies on the physiology of the parathyroid glands. VII. Some responses of normal human kidneys and blood to intrvenous parathyroid extract.
Bull. Johns Hopkins Hospital 55: 296 - 308, 1934

ERBSLÖH,F., BOCHNIK,H.: Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Sogenannte "idiopathische nicht-arteriosklerotische intracerebrale Gefäßverkalkungen" (Fahr). In: O.Lubarsch, F.Henke, R.Rössle (Hg.), Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd. 13, Teil 2B, S. 1769 - 1809, Springer, Berlin 1958

FAHR,T.: Idiopathische Verkalkungen der Hirngefäße.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 50: 129 - 133, 1931

FANCONI,A., HEINRICH,H.G., PRADER,A.: Klinischer und biochemischer Hypoparathyreoidismus mit radiologischem Hyperparathyreoidismus.
Helv. Paediatr. Acta 19: 181 - 2o6, 1964

FLAMENT-DURAND,J., KETTELBLANT-BALASSE,P., MAURUS,R., REGNIER,R., SPEHL,M.: Intracerebrale calcifications appearing during the course of acute lymphocytic leukemia treated with methotrxate and x rays.
Cancer 35: 319 - 325, 1975

FORMAN,M.B., SANDLER,M.P., DANZIGER,A., KALK,W.J.: Basal ganglia calcification in postoperative hypoparathyroidism.
Clin. Endocrinol. 12: 385 - 390, 1080

FRAENKEL,H.: Demonstration von Röntgenbildern über Verkalkung.
Verh. dtsch. path. Ges. 13: 76 - 78, 1909

FRAME,B.: Parkinsonism in postoperative hypoparathyroidism.
Arch. Int. Med. 116: 424 - 427, 1965

FRAME,B.: Neuromuscular manifestations of parathyroid disease. In: Vinken,P.J., Bruyn,G.W. (Ed.), Handbook of Clinical Neurology. Metabolic and deficiency diseases of the nervous sytem, Vol. 27, part I, chapt. 13, pp 283 - 320, North-Holland Publishing Company Amsterdam 1976

FRAME,B., HANSON,C.A., FROST,H.M., BLOCK,M., ARNSTEIN,A.R.: Renal resistance to parathyroid hormone with osteitis fibrosa. "Pseudohypohyperparathyroidism". Am. J. Med. 52: 311 - 321, 1972

FRANTZ,A. ., LEE,J.B.: Pseudohypoparathyroidism: Assays of parathyroid hormone and calcitonin. Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 56: 1138 - 1142, 1966

FRITZSCHE,R.: Eine familiär auftretende Form von Oligophrenie mit röntgenologisch nachweisbaren symmetrischen Kalkablagerungen im Gehirn, besonders in den Stammganglien. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 35: 1- 29, 1935

GALLENKAMP,U., BERGMANN,F., KRANKENHAGEN,B., WEICHERT,H.-C.: Computertomographie bei idiopathischer sporadischer Stammganglienverkalkung (Morbus Fahr). Nervenarzt 49: 240 - 242, 1978

GERTNER,J.M., TOMLINSON,S., GOZALES-MACIAS,J.: Normocalcemic pseudohypoparathyroidism with unusual phenotype. Arch. Dis. Childh. 53: 312 - 315, 1978

GREENWALD,I.: The effect of parathyroidectomy upon metabolism. Am. J. Physiol. 28: 103 - 132, 1911

GUSEO,A., BOLDIZSAR,F., GELLERT,M.: Elektronenoptische Untersuchungen bei "striato-dentaler Calcification" (Fahr). Acta neuropathol. (Berlin) 31: 305 - 313, 1975

HAAS,H.G., OLAH,A.J., DAMBACHER,M.: Hypoparathyreoidismus. Gelöste und ungelöste pathophysiologische Fragen. Dtsch. med. Wschr. 93: 1383 - 1389, 1968

HERMANS,P.F., GORMAN,C.A., MARTIN,W.J., KELLY,P.J.: Pseudo-pseudohypoparathyroidism (Albright's hereditary osteodystrophy): A family study. Mayo Clin. Proc. 39: 81 - 91, 1964

HESCH,R.D., HEHRMANN,R.: Diagnostische Wertigkeit von Parathormonbestimmungen. Internist 18: 544 - 555, 1977

JELLINGER,K., SUMMER,K.: Zusammentreffen von Neuromyelitis optica mit schweren progressiven Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 86: 82 - 105, 1960

JOST,R., STRAUB,E.: Pseudohypoparathyreoidismus. Ein Überblick zur Differentialdiagnose aus Anlaß einer eigenen Beobachtung. Mschr. Kinderheilk. 120: 319 - 324, 1972

JUNG,W.: Fahr-Syndrom und Hypoparathyreoidismus.
Inaugural-Dissertation Köln 1971

KASANIN,J., CRANK,R.P.: A case of extensive calcification of the brain. Selective calcification of the finer cerebral blood vessels.
A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. 34: 164 - 178, 1935

KATZMANN,R., PAPPIUS,H.M.: Brain elecrolytes and fluid metabolism.
Williams and Wilkins, Baltimore 1973, pp 209 - 215

KECK,E., SCHUIER,F.J., THÖRNER,G., ISCHEBECK,W., DURDEL,R., WIEGELMANN,W.: Symmetrische intrakranielle Verkalkungen bei gestörter Nebenschilddrüsenfunktion.
Med. Klin. 73: 1507 - 1512, 1978

KEUTMANN,H.T., SAUER,M.M., HENDY,G.N., O'RIORDAN,J.L., POTTS,J.T.Jr.: Coplete amino acid sequence of human parathyroid hormone.
Biochemistry 17: 5723 - 5729, 1878

KINARD,R.E., WALTON,J.E., BUCKWALTER,J.A.: Pseudohypoparathyroidism. Report on a family with four affected sisters.
Arch. Int. Med. 139: 204 - 207, 1979

KLAWANS,H.L., LUPTON,M., SIMON,L.: Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism.
Neurology (Minneap.) 26: 221 - 225, 1976

KOLB,F.O., STEINBACH,H.L.: Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa.
J. clin. Endocrinol. 22: 59 - 70, 1962

KOLLER,W.C., COCHRAN,J.W., KLAWANS,H.L.: Calcification of basal ganglia: Computerized tomography and clinical correlation.
Neurology (Minneap.) 29, 328 - 333, 1979

KOOH,S.W., FRASER,D., DeLUCA,H.F., HOLICK,M.F., BELSEY,R.E., CLARK,M.B., MURRAY,T.M.: Treatment of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism with metabolites of vitamin D: Evidence for impaired conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D.
New Engl. J. Med. 193: 840 - 844, 1975

KOZIK,M., KULCZYCKI,J.: Laser-spectrographic analysis of the cation content in Fahr's syndrome.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 225: 135 - 142, 1978

KYLE,L.H., CANARY,J.J., MINTZ,H.D., DeLEON,A.: Inhibitory effects of induced hypercalcemia on secretion of parathyroid hormone.
J. clin. Endocrinol. 22: 52 - 58, 1962

LEE,J.B., TASHJIAN,A.H., STREETO,J.M., FRANTZ,A.G.: Familial pseudohypoparathyroidism. Role of parathyroid hormone and thyrocalcitonin.
New Engl. J. Med. 279: 1179 - 1184, 1968

LIEBALDT,G., DESCALZO,C.: Idiopathische (nicht arteriosklerotische) Verkalkungsvorgänge im Zentralnervensystem.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 184: 388 - 426, 1963

LILIENFELD-TOAL,H.V., HESCH,R-D., HÜFNER,M., CcINTOSH,C.: Excretion of cyclic 3'5'-adenosine monophosphate in renal insufficiency and primary hyperparathyroidism after stimulation with parathyroid hormone.
Horm. Metab. Res. 6: 314 - 318, 1974

LÖWENTHAL,A.: La calcification vasculaire intracérébrale non--arterioscléreuse de Fahr, est-elle la manifestation cérébrale d'une perturbation des fonction parathyodiennes?
Acta neurol. belg. 48: 613 - 632, 1948

LÖWENTHAL,A., BRUYN,G.W.: Calcification of the stiopallidodentate system. In: Vinken,P.J., Bruyn,G.W. (Ed.), Handbook of Clinical Neurology, Vol. 6, chap. 27, Diseases of the basal ganglia, pp 703 - 725, North-Holland Publishing Company Amsterdam 1968

MANN,J.B., ALTERMAN,S., HILLS,A.G.: Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. With a report of two cases representing the complete syndrom according accor-ding in successive generations.
Ann. Intern. Med. 56: 315 - 342, 1962

MARCUS,R., WILBER,F.J., AURBACH,G.D.: Parathyroidhormone--sensitive adenylcyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism.
J. clin. Endocrinol. 33: 357 - 541

MATTHEWS,W.B.: Familial calcification of the basal ganglia with response to parathormone.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20: 172 - 177

McDONALD,K.M.: Responsiveness of bone to parathyroid extract in siblings with pseudohypoparathyroidism.
Metabolism 21: 521 - 531

McINTOSH,S., FISCHER,D.B., ROTHMAN,S.G., ROSENFELD,N., LOBEL,J.S., O'BRIAN,R.T.: Intracranial calcifications in childhood keukemia. An association with sytemic chemotherapy.
J. Pediatr. 91: 909 - 913, 1977

MELICK,R.A., GILL,J.R., BERSON,S.A., YALOW,R.S., BARTTER, F.C., POTTS,J.D., AURBACH,G.D.: Antibodies and clinical resistance to parathyroid hormone.
New Engl. J. Med. 276: 144-147, 1967

METZ,S.A., BAYLINK,D.J., HUGHES,M.R., HAUSSLER,M.R., ROBERTSON,R.P.: Selective deficiency of 1,25-cholecalciferol. A cause of isolated skeletal resistance to parathyroid hormone.
New Engl. J. Med. 297: 1084 - 1090, 1977

MEYER,W.C.: Beiträge zur Frage des Pseudokalks im Zentralnervensystem. Z. ges. Neurol. Psychiat.146: 393-411, 1933

MILNE,M.D.: Observations on the action of parathyroid hormone. Clin.Soc. 10: 471-478, 1951; zitiert nach SCHWARZ (1964)

MINOZZI,M., GAFFIANO,M., BIANKO,A.: Su un caso di osteodistrofia ereditaria de Albright varieta normo calcemoca con documentata transmissione da maschio a maschio.
Folia Endocrinol. (Roma) 16: 168 - 188, 1963;
zitiert nach WERDER (1979)

MONN,E., OSNES,J.B., OYE,I., WEFRING,K.: Pseudohypoparathyroidism. A difficult diagnosis in early childhood.
Acta paediat. scandinav. 65: 487 - 493, 1976

MUENTER,M.D., WHISNANT,J.P.: Basal ganglia calcification, hypoparathyroidism and extrapyramidal motor manifestations.
Neurology 18: 1075 - 1083, 1968

MÜLLER,R.: Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. Inaugural-Dissertation Univ. Würzburg 1965

NIALL,H.D., KEUTMANN,H.T., SAUER,R., HOYAN,M., DAWSON,B.F., AURBACH,G.D., POTTS,J.T.Jr.: The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 351: 1586 - 1588, 1970

NIALL,H.D., SAUER,R.T., JACOBS,G.W., KEUTMANN,H.T., SEGRE, G.V., O'RIORDAN,J.L., AURBACH,G.D., POTTS,J.T.Jr.:
The amino acid sequence of the amino-termonal residues of human parathyroid hormone.
Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 71: 384 - 388, 1974

NORRIS,J.R., CUNNINGHAM,K.: Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Case reports and review of the literature.
West Indian Med. J. 12: 13 - 22, 1963

NUSYNOWITZ,M.L., KLEIN,M.H.: Pseudoidiopathic hypoparathyroidism. Hypoparathyroidism with ineffective parathormone.
Am. J. Med. 55: 677 - 686, 1973

NYLAND,H., SKRE,H.: Cerebral calcinosis with late onset encephalopathy. Unusual type of pseudo-pseudohypoparathyroidism.
Acta neurol. scandinav. 56: 309 - 325, 1977

OSTERTAG,B.: Über die besondere Lokalisation gebundener Konkrementablagerungen im Gehirn.
Zbl. Path. 33: 226 - 234, 1922

PALUBINSKAS,A.J., DAVIES,H.: Familial basal ganglia calcification. Radiology 72: 426 - 429, 1959a

PALUBINSKAS,A.J., DAVIES,H.: Calcification of the basal ganglia of the brain.
Am. J. Röntgenol. 82: 806 - 822, 1959b

PARNITZKE,K-H.: Endokranielle Verkalkungen im Röntgenbild.
Thieme, Leipzig 1961

PERNHAUPT,G., TSCHABITSCHER,H., WESSELY,P.: Familiäres Auftreten von Fahr'schem Syndrom.
Nervenarzt 45: 647 - 653, 1974

PICK,A.: Vorläufige Mitteilung zur Pathologie der Tetanie.
Neurol. Zbl. 21: 578 - 579, 1902

RASMUSSEN,H.: Parathyroid hormone. Nature and mechanism of action.
Am. J. Med. 30: 112 - 123, 1961

RASMUSSEN,H., CRAIG,L.C.: Purification of parathyroid hormone by use of countercurrent distribution.
Am. J. chem. Soc. 81: 5003 - 5006, 1959

RITTER,G., PRILL,A., VOLLES,E.: Neuropsychiatrische Aspekte des sogenannten Pseudohypoparathyreoidismus.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 197: 1 - 17, 1970

ROBERTS,P.D.: Familial calcification of the cerebral basal ganglia and its relationship to hypoparathyroidism.
Brain 82: 599 - 609, 1959

RODRIGUEZ,H.J., VILLAREAL,H., KLAHR,S., SLATOPOLSKY,E.: Pseudohypoparathyroidism type II: Restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration.
J. clin. Endocrinol. 39: 693 - 701, 1974

SANDRITTER,W.: Über das Vorkommen von Pseudokalk im Gehirn von Feten, Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 166: 481, 1951

SANDSTRÖM, J.: Om en ny körtel hos mennisken och artskilliga däggdjur. Läk. för. Förh. 15 (Uppsala 1880); zitiert nach Bargmann W.: Die Epithelkörperchen. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (Hg. W. von Möllendorf), Band VI/2.Teil, S. 137 - 196, Springer Berlin 1939

SCHAAF,J., WAGNER,A., SCHWARZ,G.: Röntgenuntersuchungen bei Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus.
Fortschr. Röntgenstr. 105: 877 - 893, 1966

SCHAFROTH,H.J.: Familiäre symmetrische Gehirnverkalkung.
Schweiz. med. Wschr. 88: 1269 - 1273, 1958

SCHMIDT-GAYK,H., MITTELSTAEDT,G.V., RÖHER,H-D., HÜFNER,M.: Diagnostik und Therapie des Hypoparathyreoidismus. Dtsch. Äbl. 49: 3171 - 3175, 1976

SCHWARZ,G.: Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus. Springer Berlin 1964

SCHWARZ,G., BAHNER,F.: Die Genetik des Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus. Dtsch. med. Wschr. 88: 240 - 245, 1963

SEIGEL,R.S., SEEGER,J.F., GABRIELSON,T.O., ALLEN,R.J.: Computed tomography in oculocraniosomatic disease (Kearns-Sayre syndrom). Radiology 130: 159 - 164, 1979

SIMPSON,J.A.: The neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism. Brain 75: 76 - 90, 1952

SINHA,T.K., DeLUCA,H., BELL,N.H.: Evidence for a defect in the formation of 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D in pseudohypoparathyroidism. Metabolism 26: 731 - 736, 1977

SMEYERS-VERBEKE,J., MICHOTTE,J., PELSMAEKERS,J., LÖWENTHAL, A., MASSART,D.L., DEKEGEL,D., KARCHER,D.: The chemical composition of idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcifications. Neurologie 25: 48 - 57, 1975

SPATZ,H.: Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. Z. Neurol. Psychiat. 77: 261, 1922

SPECH,H.J., OLAH,A.J.: Symptome und neuere Befunde beim Pseudohypoparathyreoidismus. Med. Klin. 69: 387 - 394, 1974

SPRAGUE,R.G., HAINES,S.F., POWER,M.H.: Metabolic effects of parathyroid hormone, dihydrotachysterol and calciferol in a case of pseudohypoparathyroidism. J. Lab. clin. Med. 30: 363 - 364

STÖGMANN,W.: Untersuchungen zur Pathogenese des Pseudohypoparathyreoidismus. Klin. Pädiat. 185: 146 - 154, 1973

STÖGMANN,W.: Pseudohypoparathyreoidismus. Untersuchungen des Serumparathormonspiegels, der Parathormonresistenz und der cAMP-Exkretion vor und unter Vitamin D-Therapie. Beilage zur Wien. klin. Wschr. 87, Suppl. 33: 3-16, 1975

STÖGMANN,W., FISCHER,J.A.: Pseudohypoparathyroidism. Disappearance of the resistance to parathyroid extract during treatment with vitamin D. Am. J. Med. 59: 140 - 144, 1975

STÖGMANN,W., OSER,W.: Das röntgenologische Erscheinungsbild des pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus und seine Pathogenese.
Fortschr. Röntgenstr. 120: 192 - 200, 1974

STEINBACH,H.I., YOUNG,D.A.: The röntgen appearance of pseudohypoparathyroidism (PH) and pseudo-pseudohypoparathyroidism (PPH). Differentiation from other syndromes with short metacarpals, metatarsals and phalanges.
Am. J. Röntgenol. 97: 49 - 66, 1966

STROBOS,R.R., TORRE,E.de la, MARTIN,J.F.: Symmetrical calcification of the basal ganglia with familial ataxia and pigmentary degeneration.
Brain 89: 313 - 338, 1957

SUH,S.M., FRASER,D., KOOH,S.W.: Pseudohypoparathyroidism: Responsiveness to parathyroid extract induced by vitamin D_2 therapy.
J. clin. Endocrinol. 30: 609 - 614, 1970

SUH,S.M., KOOH,S.W., CHAN,A.M., FRASER,D., TASHJIAN,A.R.: Pseudohypoparathyroidism: No improvement following total thyroidectomy.
J. clin. Endocrinol. 29: 429 - 439, 1969

TAYLOR,A.L., DAVIES,B.B., PAWLSON,L.G., JOSIMOVICH,J.B., MINTZ,D.: Factors influencing the urinary excretion of 3' 5'-adenosine monophosphate in humans.
J. clin. Endocrinol. 30: 316 - 324, 1970

TOMLINSON,S., HENDY,G.N., O'RIORDAN. J.L.: A simplyfied assessment of response to parathyroid hormone in hypoparathyroid patients.
Lancet Jan. 10: 62 - 64, 1976

VIRCHOW,R.: Kalkmetastasen.
Virchows Arch. path. Anat. 7:103 - 113

VOLLAND,W.: Über intracerebrale Gefäßverkalkungen: Die idiopathische Form mit vorwiegend extrapyramidalem Krankheitsbild,nebst Bemerkungen zur Sturge-Weberschen Krankheit.
Arch. Psychiat. Nervenkrankh. 111: 5 - 47, 1940

WEIMANN,W.: Zur Kenntnis der Verkalkung intracerebraler Gefäße.
Z. Neurol. Psychiat. 76: 533 - 567, 1922

WEINBERG,A.G., STONE, R.T.: Autosomal dominant inheritance in Albright's hereditary osteodystrophy.
J. Pediat. 79: 996 - 999

WERDER,E.A., FISCHER,J.A., ILLIG,R., KIND,H.P., BERNASCONI S., FANCONI,A., PRADER,A.: Pseudohypoparathyroidism and idiopathic hypoparathyroidism: Relationship between serum calcium and parathyroid hormone levels and urinary cyclic adenosine-3',5'-monophosphate response to parathyroid extract.
J. clin. Endocrinol. Metabol. 46: 872 - 879, 1978

WERDER,E.A.: Pseudohypoparathyroidism.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 42: 191 - 221, 1979

WILLIAMS,R.H.: Metabolism and mentation.
J. clin. Endocrinol. 31: 461 - 478, 1971

YAMADA,K., TAMURA,Y., YAMAMOTO,M., KUMAIGAI,A.: Effect of calcium administration on renal responsiveness to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism type I and II - in comparion with normals, idiopathic and surgical hypoparathyroidism.
Endocrinol. Japon. 26: 147 - 157, 1978

Herrn Prof. Dr. med. H.G. Mertens danke ich sehr für die Übernahme des Referats und für sein Interesse am Thema.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. D. Dommasch danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. P. Krauseneck für seine intensive Betreuung. Er hatte immer Zeit für mich, wenn ich seinen Rat brauchte.

Tabellarischer Lebenslauf
von Josef Maydl

7. 10. 1949	geboren in Vilshofen/Aunkirchen (Niederbayern) als Sohn der Eheleute Max und Kreszenz Maydl
1955 - 1960	Volksschule Aunkirchen
1960 - 1966	Gymnasium Vilshofen
1966 - 1969	Adalbert-Stifter-Gymnasium Passau, dort am
28. 6. 1969	Abitur
Juli 1969 - Oktober 70	Grundwehrdienst
WS 70/71 - SS 72	Chemiestudium an der Ruhr-Universität Bochum; Vordiplom
WS 72/73 - SS 73	Weiterstudium Chemie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
ab WS 73/74	Studium der Medizin an der Universität Würzburg, dort am
6. 6. 79	Bestehen des medizinischen Staatsexamens
11. 6. 79	Erteilung der ärztlichen Approbation
ab Nov. 79	1/2 Jahr chirurgischer Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Kitzingen
seit 2. 1. 80	verheiratet

Josef Maydl

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80